

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Studijní program: Fyziologie a patofyziologie člověka

Studijní obor: Fyziologie a patofyziologie člověka



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

MUDr. Miloslav Špaček

Strukturální a hemodynamické charakteristiky aterosklerotických plátů karotických tepen a jejich chování v důsledku endovaskulární manipulace při karotickém stětingu

Structural and hemodynamic characteristics of atherosclerotic plaques in carotid arteries with relation to endovascular manipulation during carotid artery stenting

Disertační práce

Školitel: doc. MUDr. David Zemánek, Ph.D.

Praha, 2019

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 25.3.2019

MUDr. Miloslav Špaček

Identifikační záznam:

ŠPAČEK, Miloslav. *Strukturální a hemodynamické charakteristiky aterosklerotických plátů karotických tepen a jejich chování v důsledku endovaskulární manipulace při karotickém stentingu. [Structural and hemodynamic characteristics of atherosclerotic plaques in carotid arteries with relation to endovascular manipulation during carotid artery stenting]*. Praha, 2019. 84 s., 2 přílohy. Disertační práce (PhD). Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, II. interní klinika - klinika kardiologie a angiologie 1.LF UK a VFN v Praze. Vedoucí závěrečné práce Zemánek, David.

Poděkování:

Děkuji svému školiteli doc. MUDr. Davidu Zemánkovi, Ph.D., za pečlivé vedení po dobu mého postgraduálního studia, cennou pomoc, připomínky, inspiraci a uvedení do metodologie vědecké práce. Dále děkuji vedení I. Interní kliniky - kardiologické FN Olomouc - prof. MUDr. Miloši Táborskému, CSc., MBA, FESC, FACC a doc. MUDr. Petru Heincovi, Ph.D., FESC za umožnění podmínek pro zpracování této práce. Zvláštní dík patří vedení Kardiologické kliniky FN Motol - jmenovitě prof. MUDr. Josefu Veselkovi, CSc., FESC, FSCAI, FICA za umožnění přístupu k pacientům a vyšetřovacím metodám po dobu sběru dat, paní Evě Hansvenclové za pomoc při zpracování statistiky a Zsoltu Garami, MD za uvedení do problematiky transkraniální dopplerovské ultrasonografie. Konečně děkuji také své manželce a dětem za trpělivost a podporu.

ABSTRAKT

Ischemická cévní mozková příhoda (CMP) patří mezi nejčastější příčiny mortality, morbidity a invalidity ve vyspělých zemích. Jednou z příčin ischemické CMP je aterosklerotické postižení karotických tepen. Karotická endarterektomie je efektivní metoda léčby těchto pacientů. Karotický stenting (CAS) je moderní alternativou chirurgické léčby a obě metody by měly být voleny v závislosti na selekci pacientů. Přitom zejména CAS v posledních letech zaznamenává výrazný rozvoj, čemuž přispívají nové znalosti týkající se cerebrovaskulárního řečiště a složení aterosklerotických plátů. V naší práci jsme se zaměřili na pacienty indikované k CAS a pomocí dostupných metod jsme vyšetřovali charakteristiky a chování aterosklerotického plátu a zároveň hemodynamiky cerebrovaskulárního řečiště, včetně vztahů k manipulaci s plátem v průběhu výkonu.

Hlavní část práce zahrnuje pacienty vyšetřované transkraniální dopplerovskou ultrasonografií umožňující hodnotit tok v hlavních nitrolebních tepnách a detekovat mikroembolizace během CAS. U vhodných kandidátů byla preprocedurálně vyšetřena cerebrovaskulární rezerva (CVR) pomocí apnoického testu a zhodnocení toku v oftalmických tepnách. V případě procedury využívající k cerebrální ochraně dočasný jednostranný uzávěr karotického řečiště byly poté při CAS hodnoceny změny toku v ipsilaterální arteria cerebri media. U procedur využívajících distální filtr byla preprocedurálně hodnocena četnost mikroembolizací. Hemodynamické změny a četnost mikroembolizací byly korelovány s postprocedurálními změnami hodnot S-100B proteinu, který je považován za citlivý marker neurologického poškození. U části pacientů bylo vyšetřeno složení aterosklerotického plátu pomocí kombinace intravaskulárního ultrazvuku a spektroskopie blízké infračervenému světlu, jež umožňuje lokalizovat a kvantifikovat lipidové jádro. Z důvodu heterogenity byly v rámci studie vytvořeny podskupiny zohledňující dostupnost vyšetření a typ CAS procedury.

Abnormální CVR byla méně častá u pacientů s významným ($\geq 70\%$) unilaterálním vs. bilaterálním postižením (26,3% vs. 76,9%, $p=0,02$), přičemž reverzní tok v oftalmických tepnách byl vzácný u pacientů s unilaterálním postižením v porovnání s bilaterálním (2,5 % vs. 42,9 %, $p<0,01$). Zároveň byl průměrný pokles průtoku při uzávěru arteria carotis externa nevýznamný (3,5%, $p=0,67$) v porovnání s celkovým poklesem toku při navození kompletní okluze (32,8 %, $p<0,01$). U části pacientů došlo k významnému ($>50\%$) celkovému poklesu průtoku, přičemž tito zahrnovali i pacienty s normálními preprocedurálními hodnotami CVR. Abnormální hodnoty S-100B proteinu byly relativně časté (30% procedur). V případě filtrem chráněných procedur byla pozorována korelace mezi počty sprch v průběhu fáze implantace stentu a koeficientem variance ($r=0,66$) i relativním vzestupem ($r=0,62$) S-100B. V případě CAS s karotickou okluzí byly častěji pozorovány abnormální hodnoty S-100B v případě $>50\%$ poklesu průtoku v průběhu navození karotické okluze (75% vs. 18,75%, $p=0,06$). Maximální kumulace lipidů vyjádřena indexem zastoupení lipidů byla lokalizována mimo místo nejtěsnější stenózy ($369,1 \pm 221,1$ vs. $215,7 \pm 258,9$; $p=0,004$), a to častěji proximálně (67%), obvykle do vzdálenosti 10mm (80%).

Z našich výsledků mimo jiné vyplývá, že abnormální vzestup S-100B proteinu po CAS je relativně častý a koreloval s množstvím sprch mikroembolizací detekovaných v průběhu fáze implantace stentu. U proximálně chráněných procedur byly abnormální hodnoty častější v případě významných hemodynamických změn v průběhu karotické okluze. Vyšetření CVR pomocí apnoického testu a vyšetření charakteru toku v oftalmických tepnách není spolehlivé v predikci významných hemodynamických změn v průběhu okluze karotické tepny a maximum lipidů je nejčastěji lokalizováno mimo oblast nejtěsnější stenózy, a to obvykle proximálně do 10mm.

Klíčová slova: Transkraniální doppler, karotický stenting, spektroskopie blízká infračervenému světlu, vulnerabilní plát, lipidové jádro, cerebrovaskulární rezerva, S-100B protein.

ABSTRACT

Atherosclerotic diseases including stroke are the leading causes of morbidity, mortality as well as disability in industrialized countries. Carotid endarterectomy was long considered the standard approach for the treatment of atherosclerotic carotid disease, one of major causes of stroke. Over time, carotid artery stenting (CAS) has evolved as an alternative approach and is considered equivalent to surgical treatment in selected patients. Particularly in the last years, CAS has gained attention with the increasing knowledge regarding atherosclerotic plaque and cerebrovascular flow. In our study, we focused on patients undergoing CAS and evaluated structural and hemodynamic characteristics of atherosclerotic plaques together with relation to endovascular manipulation.

The major part of the study includes transcranial doppler ultrasound evaluation which is able to detect flow in major cerebral arteries as well as to detect microembolizations of atherosclerotic particles during CAS. In eligible patients, we investigated the usefulness of cerebrovascular reserve (CVR) testing to predict severe hemodynamic changes in ipsilateral middle cerebral artery induced by temporary carotid occlusion during proximally protected CAS. CVR was tested by means of a breath-holding test and ophthalmic artery flow pattern evaluation. In eligible patients undergoing filter protected procedure, numbers of microembolizations including showers of emboli were evaluated during CAS. Since S-100B protein is considered a sensitive marker of cerebral injury, its postprocedural values were correlated to microembolizations and hemodynamic changes during CAS. If available, the size and distribution of lipid core within atherosclerotic plaque was evaluated using intravascular ultrasound combined with near-infrared spectroscopy. Due to diagnostic and therapeutic heterogeneity, patients were evaluated within subgroups.

Abnormal CVR was significantly less common in patients with unilateral compared to bilateral carotid artery disease (26,3% vs. 76,9%, $p=0,02$), while ophthalmic artery flow reversal was rare in patients with unilateral carotid artery disease (2,5 % vs. 42,9 %, $p<0,01$). During the induction of carotid artery flow arrest, the average mean flow velocity drop following external carotid artery occlusion was low (3,5%, $p=0,67$) compared to the induction of complete flow arrest (32,8 %, $p<0,01$). Several patients had a total mean flow velocity drop $>50\%$, including patients with normal preprocedural CVR. Abnormal postprocedural S-100B values were detected in 30% of procedures, including all patients with new symptoms. In the filter group, moderate to strong correlation was observed between coefficient of S-100B variation ($r=0,66$) as well as relative S-100B increase ($r=0,62$) and the amount of emboli showers during the phase of stent implantation. In the flow arrest group, abnormal S-100B values were more common in case of significant (below 50% of baseline) cerebral flow decrease (75% vs. 18,75%, $p=0,06$). The maximal lipid cumulation (evaluated by lipid-core burden index) was significantly higher outside of the most severe stenosis ($369,1 \pm 221,1$ vs. $215,7 \pm 258,9$; $p=0,004$) while it was most commonly localized proximal (67%) and within 10mm distance (80%) to the most severe stenosis.

Our results suggest that abnormal S-100B release after CAS is common and its increase and variation may be related to the amount of emboli showers detected during stent implantation. Moreover, abnormal S-100B release may also be related to significant cerebral flow decrease during temporary carotid occlusion. Cerebrovascular testing with breath holding and ophthalmic flow pattern evaluation is not a reliable predictor of hemodynamic changes induced during proximally protected CAS in patients with unilateral carotid artery disease. Finally, lipid rich plaques are more often located in the sites with a milder stenosis and smaller plaque burden than at the site of minimal lumen area.

Keywords: Transcranial doppler, carotid artery stenting, near-infrared spectroscopy, vulnerable plaque, lipid core, cerebrovascular reserve, S-100B protein.

Seznam zkratek

ACC - arteria carotis communis
ACE - arteria carotis externa
ACI - arteria carotis interna
ACM - arteria cerebri media
AIM - akutní infarkt myokardu
AKS - akutní koronární syndrom
BHI - apnoický index (“breath holding index”)
CAS - karotický stenting (“carotid artery stenting”)
CEA - karotická endarterektomie (“carotid endarterectomy”)
CMP - cévní mozková příhoda
CNS - centrální nervový systém
CVR - cerebrovaskulární rezerva
FDG - fluorodeoxyglukóza
FFR - frakční průtoková rezerva (“fractional flow reserve”)
HITS - vysokointenzitní krátkodobé signály “high intensity transient signals”
HPS - hyperperfuzní syndrom
HU - Haunsfieldovy jednotky
IVUS - intravaskulární ultrazvuk
IVUS-VH - IVUS virtuální histologie
LCBI - index zastoupení lipidu (“lipid core burden index”)
LDL - lipoproteiny o nízké denzitě
LEE - lamina elastica externa
MDCT - multidetektorová výpočetní tomografie
MES - mikroembolizační signály
MLA - minimální plocha lumen (“minimal lumen area”)
MRI - zobrazení magnetickou rezonancí (“magnetic resonance imaging”)
NIRS - spektroskopie blízká infračervenému světlu (“near-infrared spectroscopy”)
NSE - neuron specifická enoláza
OCT - optická koherenční tomografie (“optical coherence tomography”)
PB - zatížení plátem (“plaque burden”)
PET - pozitronová emisní tomografie
S-100B - protein S-100beta
SKG - selektivní koronární angiografie
SPECT - jednofotonová výpočetní tomografie (“single-photon emission computed tomography”)
TCD - transkraniální dopplerovská ultrasonografie (“transcranial doppler”)
TIA - tranzitorní ischemická ataka

Obsah

ABSTRAKT	5
ABSTRACT	6
Seznam zkratk	7
Obecná část - úvod do problematiky	10
1. VZNIK A VÝVOJ ATEROSKLEROTICKÉHO PLÁTU	10
1.1 Obecné poznámky	10
1.2 Vznik a progrese aterosklerotického plátu	10
1.3 Vulnerabilní plát vs. ohrožený myokard.....	12
1.4 Neinvazivní zobrazení aterosklerotického plátu	13
1.5 Intravaskulární zobrazení plátu	16
2. KAROTICKÝ STENTING (CAS)	20
2.1 Obecné poznámky	20
2.2 Historické aspekty karotické revaskularizace	20
2.3 Selekcce pacientů	21
2.4 Technické aspekty CAS	22
2.5 Protektivní systémy.....	24
2.6 Detekce embolizačních/ischemických příhod	25
3. SPEKTROSKOPIE BLÍZKÁ INFRAČERVENÉMU SVĚTLU (NIRS).....	26
3.1 Obecné poznámky.....	26
3.2 NIRS v klinické praxi	26
4. TRANSKRANIÁLNÍ DOPPLEROVSKÁ ULTRASONOGRAFIE (TCD).....	28
4.1 Obecné poznámky.....	28
4.2 Kontinuální TCD monitorace	30
4.3 Intracerebrální cirkulace a CVR	31
4.4 Hyperperfuzní syndrom	33
Experimentální část.....	35
5. HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE	35
6. SOUBORY A METODIKA.....	36
7. VÝSLEDKY.....	44
8. DISKUZE.....	55
9. LIMITY PRÁCE	61

10. ZÁVĚRY	62
11. SEZNAM OBRÁZKŮ, TABULEK A GRAFŮ.....	63
11.1 Seznam obrázků	63
11.2 Seznam tabulek	63
11.3 Seznam grafů	64
12. LITERATURA.....	65
13. PŘEHLED PUBLIKOVANÝCH PRACÍ	80
13.1 Publikace související s disertační prací	80
13.2 Ostatní publikace	81
14. PŘÍLOHY	84

Obecná část - úvod do problematiky

1. VZNIK A VÝVOJ ATEROSKLEROTICKÉHO PLÁTU

1.1 Obecné poznámky

Akutní infarkt myokardu (AIM) a cévní mozková příhoda (CMP), vznikající dominantně na podkladě aterosklerotického postižení tepen, jsou nejčastější příčinou mortality a invalidity ve vyspělých zemích (Lloyd-Jones D. et al., 2010). Vývoj aterosklerotického plátu představuje postupnou a v mnoha případech zcela benigní remodelaci tepen. Tento velmi pomalý a prakticky celoživotní proces, který mnohdy počíná již v útlém věku, však může být náhle komplikován rupturou či erozí aterosklerotického plátu s nasedající trombózou, které se mohou manifestovat ischemickou a/nebo embolizační příhodou. V současné době jsou uplatňovány dva přístupy v managementu pacientů v riziku ischemické příhody: U pacientů se stabilními koronárními symptomy se provádí zhodnocení rozsahu ischemie a v případě ohrožení rozsáhlého povodí je toto optimálně ošetřeno revaskularizací. U dosud asymptomatických pacientů se k odhadu rizika závažných kardiovaskulárních příhod používají různé skórovací systémy na podkladě kumulace “klasických” rizikových faktorů. Mezi tyto patří například systém SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) či Framinghamské skóre (Anderson K.M. et al., 1991; Conroy R.M. et al., 2003). I přes nesporný význam těchto skórovacích systémů spočívající v identifikaci nejrizikovějších pacientů, akutní ischemické příhody častěji postihují pacienty mimo nejvyšší riziko (z důvodu jejich mnohonásobně vyššího zastoupení v populaci) a s ohledem na fakt, že většina aterosklerotických příhod vzniká na hemodynamicky nevýznamných plátech (Falk E. et al., 1995), které v absolutních číslech významně převyšují pláty s významnou stenózou, je zřejmé, že je nadále aktuální snaha o detailnější pochopení charakteristik a chování aterosklerotických plátů s cílem více individualizovat přístup ve stratifikaci pacientů. S rozvojem nových technik a technologií, které umožňují detailnější rozbor aterosklerotického procesu stejně jako přesnější zhodnocení struktury aterosklerotického plátu, získává téma “vulnerabilního” plátu zejména v poslední dekádě svoji pozornost.

1.2 Vznik a progrese aterosklerotického plátu

Vývoj aterosklerotického plátu je charakteristický velmi pomalou progresí. Ačkoliv první známky intimálních lézí je možno pozorovat již v ranném věku, “inkubační doba” je velmi dlouhá a onemocnění se klinicky manifestuje obvykle až s odstupem mnoha dekad. Celý proces je akcelero-

ván nedostatkem pohybové aktivity a nevhodnými stravovacími návyky, jež jsou typické pro “západní” styl života.

Na buněčné úrovni jsou pro rozvoj aterosklerózy klíčové dva typy buněk, které jsou nedílnou součástí cévní stěny: endoteliální buňky tvořící souvislou vrstvu vystýlající vnitřní povrch tepny (jedná se o jeden z mála kontaktních povrchů, jež je schopen dlouhodobě udržet krev v tekutém stavu) a hladké svalové buňky (“myocyty”) obsažené v medii tepny a mající mnoho významných funkcí, mimo jiné se kontrahovat či relaxovat v odpovědi na potřeby průtoku. Ačkoliv experimenty s modulací výživy již v počátcích 20. století poukázaly na významný vliv cholesterolu na urychlení aterogeneze (Humphries S.E., 2011), v současné době je nahlíženo na aterosklerotický proces jako na formu zánětlivého onemocnění. Aterogenní dieta, bohatá na cholesterol a nasycené tuky, vede ke kumulaci malých lipidových částic v intimální vrstvě tepny, zejména v místech zvýšeného tření - např. v oblastech tepenného větvení (Skalen K. et al., 2002). Tyto částice podléhají působení oxidativního stresu, čímž dochází k jejich modifikacím, jež vedou k atrahování leukocytů, řízeném pomocí adhezních molekul. Tyto aktivované leukocyty adherují k endoteliální vrstvě, již postupně penetrují a pohlcují lipidové částice, čímž se postupně mění v “pěnové” buňky (Hansson G.K. et al., 2005). Tyto neslouží pouze jako rezervoár pro nadbytečné lipidové částice, nýbrž jsou významným zdrojem zánětlivých mediátorů, jež dále podporují zánětlivý proces a urychlují progresi léze (Libby P., 2012; Andersson J. et al., 2010).

Zatímco proces počátečního rozvoje aterosklerotického plátu zahrnuje pochody týkající se zejména vrstvy endotelu a aktivace a kumulace leukocytů, progresi v komplexní aterosklerotický plát již vyžaduje i účast hladkých svalových buněk. Pokud je aterogenetický stimulus opakován, dochází k desintegraci pěnových buněk a uvolnění a formování ložisek lipidů v extracelulárním prostoru. V odpovědi na to dochází k aktivaci a migraci hladkých svalových buněk do intimální vrstvy a prudkému zvýšení jejich schopnosti produkovat kolagen a podílet se na udržování integrity “fibrózní čepičky” a tím snížení rizika ruptury plátu (Libby P., 2013). Další zvětšování aterosklerotického plátu pak obvykle vede na jeho abluminální části k hypoxii a indukuje novotvorbu cév (“angiogenezi”) a proliferaci mikrovaskulatury z vasa vasorum. Tyto “neocévy” jsou však nezralé, fragilní a tím i náchylné ke krvácení, které může vést k zásadním změnám ve velikosti a struktuře plátu, a tím i jeho přeměně ze stabilního v nestabilní (Moreno P.R. et al., 2004). Tyto škodlivé pochody bývají usnadněny aktivací matrixových metaloproteináz a zánětem aktivovanou apoptózou a nekrózou okolních buněk. Obzvláště u hypercholesterolemických pacientů pak krvácení přispívá ke kumulaci lipidů díky hromadění erytrocytů s membránami bohatými na cholesterol.

V současné době je akceptováno, že progresse aterosklerotického plátu nebývá stabilní v čase, nýbrž v různé míře střídá epizody poškození a hojení. Tento koncept je podpořen patologickými nálezy jednotlivých časově odlišitelných vrstev/lamin aterosklerotického plátu demonstrující skokovitou progresi. Tyto “zánětlivé krize” nebývají vyjádřeny pouze izolovaně, ale mohou difuzně postihovat tepenné řečiště, a tím podporovat koncept difuzního působení rizikových faktorů (Vergallo R., 2014). V případě akutní ruptury plátu dojde vystavením silně trombogenního lipidového jádra cévnímu řečišti k aktivaci trombogenní kaskády a vzniku okluzivního trombu. Pokud dojde k pouhé erozi plátu, může být proces okluze cévy trombem lépe kompenzován působením fibrinolytického systému. Ve výsledku může dojít buď k progresi tvorby trombu a tím okluzi cévy či embolizaci hmot do periferie, nebo k rezoluci trombu a zhojení, jež bývá další příčinou laminace/vrstvení plátu. Klinicky významným zjištěním je, že vysoce dávkované statiny mohou brzdit progresi a vést ke stabilizaci plátu (Puri R. et al., 2013).

1.3 Vulnerabilní plát vs. ohrožený myokard

První selektivní koronární arteriografie (SKG) byla provedena Masonem Sonesem v roce 1959. Ačkoliv šlo spíše o šťastnou náhodu, Sones byl inspirován natolik, že se stal průkopníkem této metody, která se záhy stala zlatým standardem v hodnocení koronárních cév a je doposud nejrozšířenější invazivní metodou v kardiovaskulární medicíně. Primárním účelem této metody je identifikovat, lokalizovat a kvantifikovat stenózy, přičemž benefit z revaskularizační procedury je úměrný významnosti stenóz, jejich množství a nepřímo úměrný vzdálenosti od odstupu z aorty (CASS, 1983). V poslední době však byla opakovaně diskutována specifita této metody, a to zejména u pacientů s hraničními stenózami (Tonino P.A. et al., 2009). Měření frakční průtokové rezervy (FFR) je, v porovnání s konvenční arteriografií, relativně mladá invazivní metoda, jež hodnotí hemodynamickou významnost koronárních stenóz pomocí rozsahu indukovaného poklesu poměru tlaku krve za a před stenózou při maximální koronární vazodilataci. Tento způsob hodnocení významnosti koronárních stenóz je v současné době považován za nejvhodnější a měl by být použit u všech pacientů s hraničními lézemi, u nichž nebyl rozsah ischemie hodnocen neinvazivními metodami. Analogicky, karotická arteriografie je považována za zlatý standard v hodnocení rozsahu aterosklerotického poškození karotických tepen, jelikož bylo prokázáno, že s významností karotických stenóz roste riziko časně recidivy CMP u symptomatických pacientů (North American Symptomatic Carotid Artery Trial Collaborators, 1991; European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group, 1991). Na druhou stranu, u asymptomatických pacientů je prediktivní hodnota tohoto vyšetření nízká (Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study, 1995; Halliday A.W. et

al., 1994) a mohla by, podobně jako v koronárním řečišti, být zvýšena vyšetřením cerebrovaskulární rezervy (CVR), např. pomocí transkraniální dopplerovské ultrasonografie (TCD)(Silvestrini M., 2000). Lze tedy shrnout, že u stabilních pacientů jak koronární, tak karotická arteriografie mohou identifikovat rizikové cévní řečiště, avšak podávají minimální či žádnou informaci o riziku destabilizace plátu. Předpokládá se, že hodnocení vulnerability aterosklerotického plátu by mohlo přispět k lepší predikci rizika kardiovaskulárních příhod.

1.4 Neinvazivní zobrazení aterosklerotického plátu

Multidetektorová výpočetní tomografie (MDCT) aspiruje na pozici neinvazivního vyšetření první volby v zobrazování vulnerability plátu díky svému vysokému prostorovému rozlišení i rychlosti vyšetření. Současné generace 320-řadých systémů umožňují vyšetření oblasti celého srdce během jediné ultrarychlé rotace kolem pacienta a poskytují cenná data o anatomii karotického i koronárního řečiště v rozlišení pod 1mm (Obr. 1).



Obr. 1: CT angiografie koronární a karotické tepny a) CT angiografie karotické tepny: multiplanární rekonstrukce s vyrovnáním tepny zobrazující objemný aterosklerotický plát nízké denzity (bílé šipky) s minimálními kalcifikacemi (černé šipky). b) CT koronární angografie: multiplanární rekonstrukce zobrazující plát nízké denzity s ložikovými kalcifikacemi (černá šipka) způsobující významnou stenózu. *Obrázky laskavě zapůjčil MUDr. Tüdös, Radiologická klinika LF UP a FNOL.*

Kromě průkazu stenotizujícího postižení umožňuje MDCT nejen odhadnout objem plátu, jež pravděpodobně ještě lépe reflektuje závažnost postižení (Ouhlos M. et al., 2005; de Weert T.T. et al., 2006), ale i detekovat charakteristiky plátu svědčící pro jeho vulnerabilitu, jimiž mimo jiné jsou: pozitivní remodelace tepny (dilatace tepny k dosažení obnovy dostatečného lumen), přítomnost ložiskových (“spotty”) kalcifikací a nízká denzita plátu, přičemž nízké hodnoty svědčí pro přítomnost lipidového jádra až případně krvácení do plátu (de Weert T.T. et al., 2006; Hoffman U. et al., 2006; Motoyama S. et al., 2009)(Tab. 1).

Tab. 1: Klasifikace karotického plátu na základě Haunsfieldových jednotek (HU)

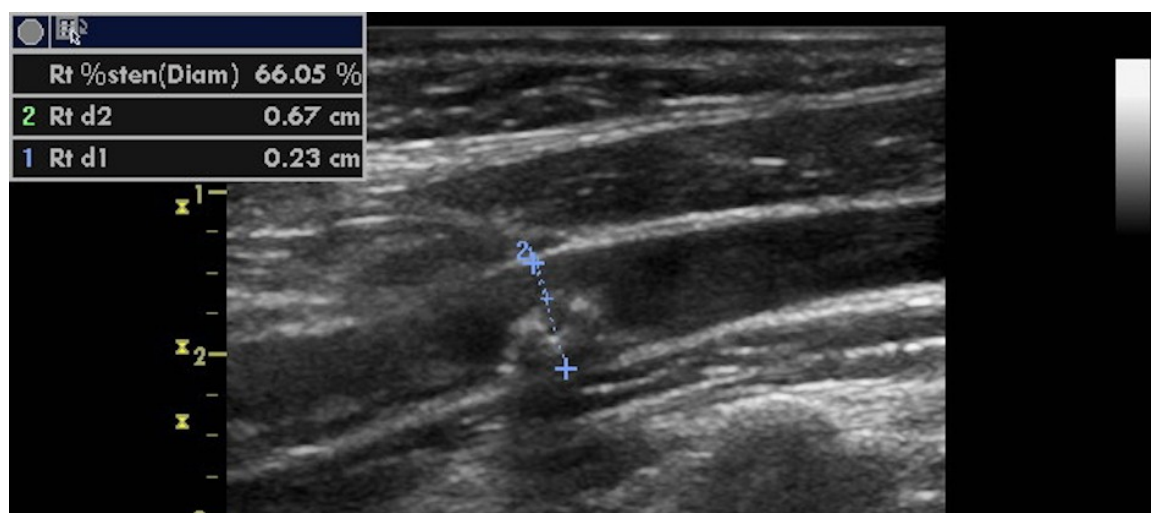
Bohatý na lipid*	< 60 HU	* Velmi nízké hodnoty HU (<0 HU) svědčí pro proběhlé krvácení do plátu
Smíšený	60 - 130 HU	
Kalcifikovaný	>130 HU	

Bylo prokázáno, že kumulace těchto rizikových faktorů svědčí pro vulnerabilitu plátu a zvyšuje riziko akutního koronárního syndromu (AKS) (Motoyama S. et al., 2009). Naproti tomu, přítomnost solidního kalcia zvyšuje stabilitu plátu díky vyšší biomechanické odolnosti proti průtokovému napětí. Je však nutno zmínit, že studie s karotickým stentingem (CAS) ukazují, že masivní cirkulární kalcifikované pláty nesou vyšší riziko distálních embolizací a fragmentací při implantaci stentu (Tsutsumi M. et al., 2010). Limitací MDCT je jeho neschopnost identifikovat/hodnotit fibrozní čepičku (díky “halo efektu”) a samozřejmě je doprovodná radiační zátěž (Braunwald E., 2009). I přesto se jeví MDCT jako nejnadějnější neinvazivní zobrazovací modalita, jež by se mohla stát metodou volby v první linii vyšetření vulnerability plátu.

Magnetická rezonance (MRI) je schopna, pomocí vhodně volených sekvencí, poskytnout informace o biologických charakteristikách tkáně (obsah vody, lipidů či fibrozní tkáně). Významnou limitací je však neschopnost kvalitně zobrazit koronární cévy díky nižšímu prostorovému rozlišení a současně změnám polohy koronárních tepen při akvizici dat v průběhu srdečního cyklu. Naopak větší statické tepny, jakými jsou i karotické tepny, lze dostatečně zobrazit, a pro specifické účely je možno dokonce využít i speciálních cívek pro oblast krku. Významnou přídatnou hodnotou MRI je její schopnost odhadnout tloušťku fibrozní čepičky a přítomnost krvácení do plátu. Zatímco široké, stabilní fibrozní čepičky se zobrazují nepřímou jako proužek nízkého signálu v okolí intimy

(při použití “time-of-flight” vyšetření), pláty s tenkou fibrozní čepičkou tento proužek nemají (Hatsukami T.S. et al., 2000). Naopak v případě ruptury plátu se na jeho luminální straně objevuje silný signál odpovídající krvácení do plátu a/nebo nástěnnému trombu (Demarco J.K. et al., 2010). Samotné krvácení do plátu je v současné době považováno za silný marker nestability plátu a MRI navíc umožňuje detekovat jeho stáří díky přítomnosti metahemoglobinu či hemosiderinu (Chu B. et al., 2004).

Karotická ultrasonografie (Obr. 2) je metodou první volby v kvantifikaci stenózy karotického plátu nejen díky absenci radiačního záření, ale zejména díky nízké ceně vyšetření.



Obr. 2: Karotická ultrasonografie: B-mode longitudinální řez vnitřní karotickou tepnou (ACI) zobrazující aterosklerotický plát s nerovným povrchem. *Obrázky laskavě zapůjčil MUDr. Kováčik, I. Interní klinika - kardiologická LF UP a FNOL.*

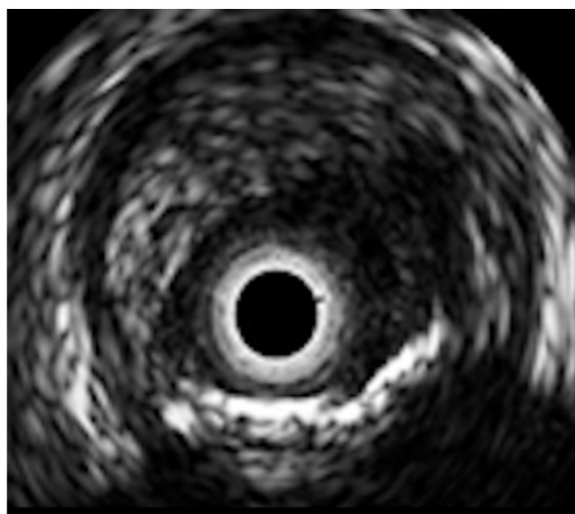
Mimoto je však možné získat i informace o vulnerabilitě plátu: Pláty s hladkým povrchem bývají stabilní, zatímco pláty s nerovným povrchem a ulceracemi značí významné riziko cerebrovaskulárních příhod, což bylo prokázáno ve studii NASCET (Eliasziw M. et al., 1994). Geroulakos a spol. klasifikovali pláty pomocí ultrazvuku na 5 typů, přičemž typ 1 a 2 (obojí predominantně nízc echogenní) odpovídají MDCT nálezů plátů bohatých na lipidy (Geroulakos G. et al., 1993). Pomocí kontrastu s mikrobublíčkami vzduchu je možné odhadovat stupeň neovaskularizace, jež je nepřímým odrazem stupně zánětu (Staub D. et al., 2011). Toto vyšetření je analogií MRI s využitím gadolinia, vedoucímu k zvýšení kontrastu plátu, z čehož lze taktéž usuzovat na stupeň neovaskularizace (Millon A. et al., 2012).

Další relativně levnou a snadno dostupnou metodou, jež umožňuje hodnotit nitrolební cirkulaci, je TCD, které je mimo základní dopplerovské zobrazení schopno detekovat mikroembolizace odpovídající částicím cestujícím lumen tepny. Tato metoda bude podrobněji popsána v dalším textu.

Nukleární metody jsou velmi vhodné k zobrazování systémových procesů či onemocnění jakými je i ateroskleróza, a to díky celotělovému a zejména specificky cílenému zobrazování. V případě aterosklerózy se preferenčně používá zobrazení pozitronovou emisní tomografií (PET), které má oproti jednofotonové výpočetní tomografii (SPECT) významně vyšší prostorové rozlišení (4,5mm vs. 1-1,6cm). Značená fluorodeoxyglukóza (FDG) je v současné době nejlépe validovanou molekulou, jež se používá k cílenému značení plátu, jelikož se přednostně akumuluje v metabolicky aktivních buňkách, jakými jsou makrofágy. Zatímco zobrazení koronárních tepen je pomocí FDG PET obtížné (zejména díky hromadění FDG v okolních metabolicky aktivních kardiomyocytech), vysoké vychytávání FDG v karotických plátech koreluje s množstvím přítomných makrofágů a nepřímo tak poukazuje na stupeň zánětu (Tawakol A. et al., 2006). Karotický FDG PET je navíc vysoce reprodukcibilní a dokonce schopen reflektovat terapeutické intervence (snížení zánětlivé aktivity plátu při léčbě vysokými dávkami statinu), což naznačuje potenciál v monitoraci odpovědi na léčbu (Tahata N. et al., 2006). Je nutné zmínit, že zobrazení pomocí PET (podobně jako MRI a MDCT) je možné použít ke sledování i jiných značených látek, nežli pouze FDG, jako jsou značené lipoproteiny o nízké denzitě (low density lipoproteiny - LDL) či inhibitory matrixových metaloproteinás (Fujimoto S. et al., 2008). Tato vyšetření jsou však doménou vysoce specializovaných laboratoří.

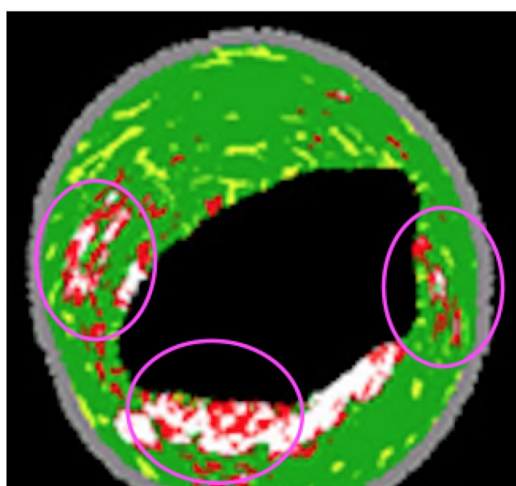
1.5 Intravaskulární zobrazení plátu

Intravaskulární ultrazvuk (IVUS) je jednou z prvních invazivních technik používaných k zhodnocení morfologie plátu a v současné době je hojně využíván v rutinní klinické praxi (Obr. 3).



Obr. 3: IVUS zobrazení příčného řezu tepnou s aterosklerotickým plátem (odpovídající IVUS-virtuální histologii viz. Obr. 4). *Obrázek laskavě zapůjčil MUDr. David Richter. I. interní klinika - kardiologická LF UP a FNOL.*

IVUS využívá miniaturizované ultrazvukové emitory/detektory (20-45 MHz) k zachycení příčných řezů, a to v reálném čase v průběhu řízeného pohybu sondy tepnou (“pull-back”). Intenzita odraženého signálu je zpracována a převedena do škály šedé barvy s prostorovým rozlišením 150 μm . To umožňuje nejen odhadnout významnost stenózy, ale i určit některé charakteristiky vulnerability plátu (Yamagishi M. et al., 2000; Kotani J. et al., 2003; Ehara S. et al., 2004), zejména pak: přítomnost echoluentního jádra (pravděpodobně odpovídající lipidovému jádru), pozitivní remodelaci tepny, délku plátu a přítomnost ložiskových kalcifikací (při IVUS definováno jako ložisko kalcifikace nepřesahující 1/4 obvodu tepny). Na druhou stranu IVUS vlivem svého omezeného prostorového rozlišení neumožňuje hodnotit tloušťku fibrozní čepičky. Ačkoliv IVUS dokáže dobře diferencovat kalcifikované od nekalcifikovaných plátů, další diferenciace v rámci nekalcifikovaných plátů není s ohledem na limitace dané zpracováním signálu možná. Naopak, spektrální analýza signálu před demodulací a konverzí překonává tuto limitaci a umožňuje rozvoj IVUS-virtální histologie (IVUS-VH)(Obr. 4).



Obr. 4: IVUS-VH: příčný řez tepnou korespondující s IVUS zobrazením v Obr. 3. Červená barva označuje ložiska nekrotické (oblasti nahromadění označeny ovály). Obrázek laskavě zapůjčil MUDr. David Richter. I. interní klinika LF UP a FNOL.

IVUS-VH dělí komponenty plátu na 4 typy (fibrozní, lipofibrozní, kalcifikovaný a kalcifikovaný s ložisky nekrotické), jež odlišuje pomocí barevné mapy (Nair A. et al., 2002; Mehta S.K. et al., 2007). Zároveň umožňuje diferencovat plát s tenkou čepičkou, pro který je charakteristické zasahování nekrotického jádra bezprostředně pod lumenální povrch. Diagnostická přesnost IVUS-VH byla validována vůči histologickým nálezům a senzitivita, specifická a schopnost správně detekovat nekrotické jádro byla 67,3%, 92,9% a 88,3% (Nair A. et al., 2002; Nasu K. et al., 2006).

Studie PROSPECT (Stone G.W. et al., 2011) využívající IVUS-VH hodnotila chování všech plátů tvořících >30% stenózu v koronárních tepnách u pacientů ošetřovaných pro AKS. Přítomnost plátů s tenkou čepičkou dobře korelovala s opakováním závažných kardiálních příhod (hazard ratio 3,35) při mediánu sledování 3,4 roku. Na druhou stranu byla prediktivita nízká a autoři poukázali na to, že z 595 plátů s tenkou čepičkou pouze 26 vedlo k rozvoji klinické příhody. Současně však potvrdili, že zvýšená kumulace plátů s nekrotickými jádry a s tenkou čepičkou posunuje pacienty do vyššího rizika, což koreluje se zvýšeným rizikem pacientů s difúzním a rozsáhlejším reziduálním nálezem po ošetření infarktové stenózy (McPherson J.A. et al., 2012).

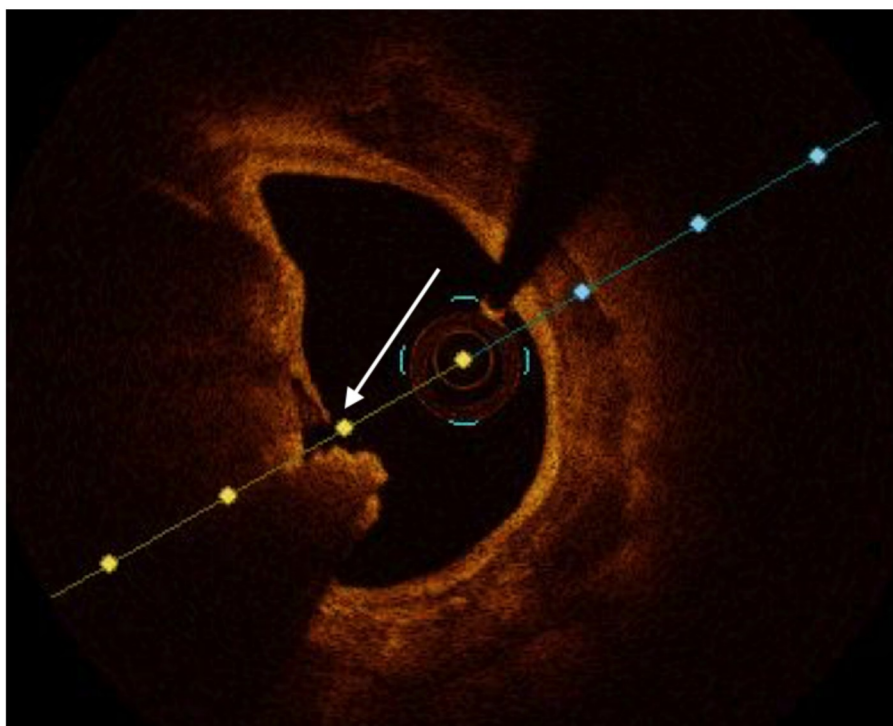
Optická koherenční tomografie (OCT) využívá odrazu viditelného světla blízkému infračervenému spektru, čímž dokáže získávat obrázky ve vysokém rozlišení (Tab. 2). Z důvodu oslabení signálu krvinkami však vyžaduje vizualizaci v "bezkrevném" prostředí, což je zajištěno rychlou akvizicí dat při proplachu fyziologickým roztokem a velmi rychlým posunem sondy (maximální rychlost pullbacku až 40 mm/s).

Tab. 2: Srovnání základních OCT a IVUS parametrů

	OCT	IVUS
Vlnová délka	1,3 μm	35-80 μm
Osové rozlišení	10-15 μm	150 μm
Laterální rozlišení	40-90 μm	250 μm
Zobrazitelné pole	< 10 mm	15 mm
Maximální snímkovací frekvence	100-200 fps	30 fps
Maximální rychlost pullbacku	20-40 mm/s	1 mm/s

fps. = snímků za sekundu

Takto vynikající prostorové rozlišení umožňuje přesné hodnocení morfologických charakteristik plátu jako je: ruptura či přítomnost trombů (Obr. 5), tloušťka fibrozní čepičky (považována za tenkou při tloušťce $\leq 65 \mu\text{m}$) či dokonce eroze plátu.



Obr. 5: Příčný OCT řez koronární tepnou s rupturou aterosklerotického plátu a intimální trhlinou s nasedajícím smíšeným trombem (šipka). K povšimnutí je výrazně lepší prostorové rozlišení v porovnání s IVUS. *Obrázek laskavě poskytl doc. MUDr. T. Kovárník, PhD. 2. Interní klinika ILF UK a VFN.*

Mimoto OCT umožňuje hodnotit přítomnost makrofágů ve fibrozní čepičce (Tearney G.J. et al., 2003) a kumulaci subintimálního lipidů, jehož přítomnost bývá častější u pozitivně remodelovaných plátů (Rathore S. et al., 2012). U pacientů s diabetes mellitus ve srovnání s nediabetickými pacienty OCT prokázalo větší obsah lipidů v plátu, kalcifikací a trombů, přičemž tito pacienti měli komplexnější a difuznější koronární postižení. Pacienti se špatně kontrolovaným diabetem pak měli nejvyšší poměr obsahu lipidů a celkově tenčí fibrozní čepičky (Kato K. et al., 2012). Zajímavostí je zesílení fibrozní čepičky při sériovém sledování pacientů se stabilní anginou pectoris po zahájení terapie statiny (Hattori K. et al., 2012). Nevýhodou OCT je jeho nízká penetrace jdoucí ruku v ruce s vysokým prostorovým rozlišením, vyžadující výše zmíněné proplachy tepen či dokonce jejich balonkové okluze, což limituje použití OCT ve větších tepnách kam řadíme i tepny karotické.

Spektroskopie blízká infračervenému světlu (NIRS) je novou klinicky dostupnou zobrazovací metodou, která je zaměřena na detekci a kvantifikaci přítomnosti lipidů ve stěně tepny na základě specifické absorpce světla molekulami cholesterolu. Jelikož poskytuje minimum anatomických informací, data touto metodou získaná se projikují na souběžně získávaná data pomocí IVUS a jsou vyobrazena pomocí tzv. chomogramu. I tato perspektivní metoda bude blíže popsána v textu.

2. KAROTICKÝ STENTING (CAS)

2.1 Obecné poznámky

Odhaduje se, že stenózy extrakraniálních úseků arteria carotis interna (ACI) se na vzniku CMP podílí v 15-20% (Donnan G.A. et al., 2008). Je prokázáno, že karotická endarterektomie (CEA) je účinnější v prevenci CMP než samotná medikamentózní terapie (North American Symptomatic Carotid Artery Trial Collaborators, 1991; European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group, 1991; Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study, 1995; Halliday A.W. et al., 1994), a proto se stala metodou první volby v léčbě pacientů s významnou stenózou. Stále větší podíl pacientů je však léčen endovaskulárně stenty pomocí CAS. Jelikož je známo, že výsledky mimo periprocedurální období (>30 dní po výkonu) jsou srovnatelné, efektivita a bezpečnost CAS a CEA jsou závislé zejména na četnosti periprocedurálních komplikací (Ringleb P.A. et al., 2006; Mas J.L. et al., 2006). Správný výběr léčby by měl být konsenzuálním rozhodnutím neurologa, cévního chirurga a endovaskulárního specialisty, zohledňující anatomické a klinické charakteristiky pacienta. U asymptomatických pacientů je zcela nezbytné uvážit jejich preference a zkušenosti pracoviště.

2.2 Historické aspekty karotické revaskularizace

První zmínky o CEA se datují do počátků 50. let minulého století a za průkopníky této metody jsou považováni DeBakey a Eastcott (DeBakey M.E. et al., 1996; Eastcott H.H. et al., 1954). Záhy po představení byla CEA přijata chirurgickou společností a zavedena do standardní praxe. Každoročně pak narůstal počet operací a to v takové míře, že se v 80. letech objevily první připomínky kritizující příliš volné indikace vystavující pacienty neadekvátnímu riziku komplikací. Až počátkem 90. let potvrdily první velké prospektivní randomizované studie benefit CEA u symptomatických pacientů se stenózou nad 70% a v menší míře i nad 50% a následně i u asymptomatických pacientů se stenózou nad 60-70% (North American Symptomatic Carotid Artery Trial Collaborators, 1991; European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group, 1991; Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study, 1995; Halliday A.W. et al., 1994). Je však nutno poznamenat, že studie byly provedeny v době, kdy medikamentózní terapie byla vzdálena té, kterou nyní považujeme za standardní.

První zmínky o endovaskulární léčbě karotických stenóz se začaly objevovat až o téměř 30 let později a jejich pionýrem byl Klaus Mathias (Mathias K., 1981). V počátcích se jednalo o prostou balonkovou dilataci, která však i přes příznivý bezprostřední efekt byla spojena s vysokým rizi-

kem distální embolizace, disekce tepny a restenózy. I proto byl přístup k endovaskulární léčbě stenóz ACI od počátku zdrženlivý a až převzetí techniky implantace stentů z koronárních intervencí vedlo k výraznějšímu rozvoji této metody (Roubin G.S. et al., 1996). CAS však po dlouhou dobu zůstal vyhraněn pouze pro pacienty s vysokým operačním rizikem, čemuž přispěly publikace inferiorních výsledků srovnávacích studií SPACE a EVA-3S i přesto, že byly opakovaně kritizovány pro metodické chyby a zejména účast center s minimálními zkušenostmi s endovaskulárními výkony (Ringleb P.A. et al., 2006; Mas J.L. et al., 2006). Zásadní pro aplikaci CAS tedy byly dlouho očekávané výsledky studií CREST a ACT-1 publikovaných 2010 a 2016, které potvrdily srovnatelné riziko komplikací CAS vůči CEA prováděných ve zkušených centrech s adekvátním tréninkem operátorů (Brott T.G. et al., 2010; Rosenfield K. et al., 2016).

2.3 Selekce pacientů

Karotické intervence, ať chirurgické či endovaskulární, představují delikátní výkony, jejichž potenciální komplikace mohou zásadně ovlivnit další osud pacienta. Adekvátní výběr pacientů, podobně jako dostatečná zkušenost operátora, zásadně předurčuje riziko komplikací. Po dlouhou dobu bylo pravidlem, že CAS byl vyhrazen pro chirurgicky vysoce rizikové pacienty (Roubin G.S. et al., 2006). Nicméně, s postupem času byly prezentovány práce poukazující na vhodnější selekci pacientů na základě anatomických/morfologických charakteristik léze a demografických charakteristik. Tabulky 3 a 4 sumarizují tato kritéria.

Tab. 3: Anatomická/morfologická kritéria zvýšeného rizika karotických intervencí

Související s CEA	Významné kontralaterální karotické postižení Restenóza po CEA Předchozí ozařování či chirurgie krku Vysoce (za mandibulou) či příliš nízko uložené léze
Související s CAS	Aortální oblouk typu II či III Bovinní aortální oblouk Kalcifikace aortálního oblouku Těžce kalcifikované či ulcerované léze Ostiální léze Dlouhé léze (>15mm) Potřeba predilatace

Tab. 4: Demografická kritéria zvýšeného rizika karotických intervencí

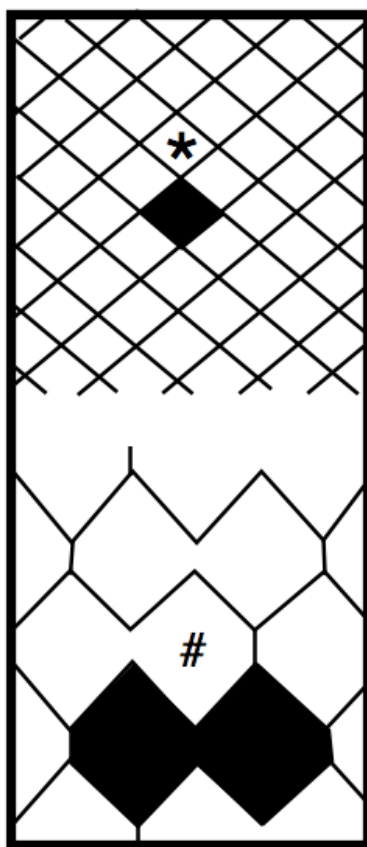
Související s CEA	Anamnéza kardiochirurgického výkonu Potřeba kardiochirurgického výkonu do 30 dnů Anamnéza infarktu myokardu Znamé difuzní významné koronární postižení Střední a těžká systolická dysfunkce levé komory Pokročilá chronická obstrukční plicní choroba Pokročilá renální insuficience Kontralaterální paréza laryngeálního nervu
Související s CAS	Pokročilý věk (>70 let) Předchozí CMP Snížená CVR Zvýšené riziko krvácení

Zejména pacienti s extensivní akumulací jizevnaté tkáně po předchozím výkonu či ozáření v oblasti karotických tepen představují chirurgický problém (Harrod-Kim P. et al., 2005; Favre J.P. et al., 2008). Stejně tak vysoko umístěné (nad úroveň C2 obratle) či hluboko uložené (pod úroveň klíční kosti) bifurkace nemusí být snadno chirurgicky přístupné (Bryant M.F., 1974; Hans S.S. et al., 1989). Naproti tomu nevhodný odstup krčních tepen (např. v případě aortálního oblouku 3. typu nebo tzv. bovinního oblouku) či významné aterosklerotické změny mohou výrazně komplikovat manipulaci v průběhu endovaskulárního přístupu a tím neadekvátně zvyšovat riziko procedury (Setacci C. et al., 2010; Spacek M., Veselka J., 2012). Z demografických charakteristik byl hlavním kritériem pro volbu CAS pokročilý věk. I v tomto případě však došlo k zásadní změně konceptu po publikaci studií SPACE a CREST, které potvrdily lepší výsledky CAS u mladších pacientů (Ringleb P.A. et al., 2006; Brott T.G. et al., 2010).

2.4 Technické aspekty CAS

CAS lze arbitrárně dělit na několik fází: zavedení vodiče, umístění protektivního systému, predilataci, implantaci stentu, postdilataci a extrakci instrumentária. Výkon je v drtivé většině prováděn femorálním přístupem za kontinuální monitorace vitálních funkcí včetně invazivního měření krevního tlaku. Nezbytnou součástí intervence je komplexní zhodnocení anatomických a morfologických charakteristik, které může podmiňovat volbu protektivního systému či typu stentu. Predilatace léze (obvykle 4mm balonkem) byla v počátcích CAS považována za nezbytnou z důvodu snížení pravděpodobnosti střížného efektu stentu na plát (Vitek J.J. et al., 2000). Klinická pozo-

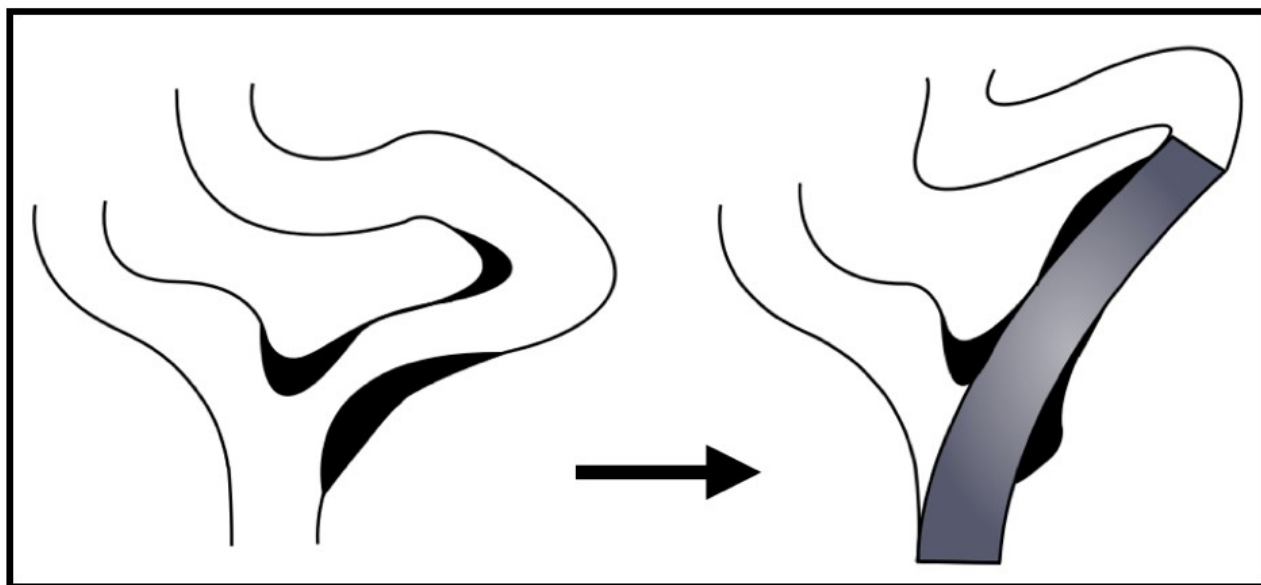
rování však ukázala, že CAS lze provést bezpečně i bez predilatace a tudíž od ní bylo ustoupeno, a obecným trendem je minimalizovat počet endovaskulárních manipulací (Veselka J. et al., 2007). I samotné stenty prodělávají svůj vývoj. Po vzoru koronárních intervencí byly nejprve používány balonkem expandovatelné stenty. V této lokalizaci se však záhy ukázaly jako nevhodné z důvodu rizika externí deformace či stlačení (Mathur A. et al., 1997). Dominantním typem stentů se tudíž staly samoexpandabilní, jež lze obecně dělit do 2 typů: stenty s otevřenými buňkami - s minimálním počtem můstků mezi jednotlivými straty (Obr. 6 dole) a stenty s uzavřenými buňkami (Obr. 6 nahoře).



Obr. 6: Schematické znázornění základních designů karotických stentů (# - otevřený a * - uzavřený design buněk)

Zatímco otevřený design zaručuje stentu určitou poddajnost, potenciální výhodou uzavřeného typu by mohla být schopnost lépe “uvěznit” částičky aterosklerotických hmot uvolněných při implantaci stentu. Dosud však není jasně prokázáno, že by některý z nich byl superiorní (Bosiers M. et al., 2007; Schillinger M. et al., 2008), a navíc se začínají objevovat mimo jiné i “hybridní” stenty, jež kombinují oba typy - ve střední části jsou rigidní a v okrajových částech jsou poddajné. V klinické praxi se tudíž optimální volba stentu odvíjí od anatomických poměrů, přičemž obecně jsou prefero-

vány uzavřené designy a otevřené se obvykle rezervují v případě vyššího rizika “zalomení” plynoucího z použití rigidního stentu v tortuozní tepně (Obr. 7).

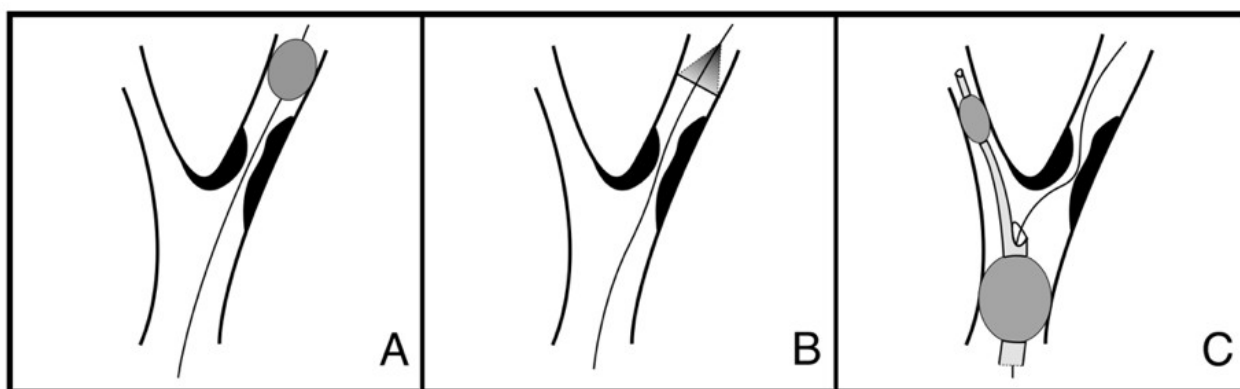


Obr. 7: Schematické znázornění “zalomení” tortuozní tepny rigidním stentem

Z pohledu rizika mikroembolizací se jeví racionální použití stentgraftů nebo též “krytých” stentů (pokrytých nepropustnou tkaninou). Jejich nasazení v praxi však vedlo ve vysoké míře k rozvoji restenózy a od jejich použití bylo kompletně ustoupeno (Schillinger M. et al., 2006). Na implantaci stentu navazuje jeho postdilatace, která zajišťuje optimální “apozici” (přitisknutí) stentu tak, aby mezi plátem a straty stentu nevznikal prázdný prostor, jež by bránil následné epitelizaci, a zároveň aby bylo dosaženo maximálního rozepětí stentu a tím minimalizace reziduální stenózy. Jelikož samoexpandabilní stenty obvykle nezajistí optimální rozepětí stentu, postdilatace je spíše pravidlem a jen ojediněle nebývá provedena (Spacek M. et al., 2012).

2.5 Protektivní systémy

Ačkoliv byl patrný výrazný pokrok v zaváděcích systémech, stentech či samotné technice výkonu, bylo zřejmé, že není možné kompletně eliminovat riziko distální embolizace aterosklerotických fragmentů uvolněných v průběhu endovaskulární manipulace. Logickým krokem tedy bylo pokusit se vyvinout protektivní systémy, které by riziko embolizačních komplikací dále snižovaly. První koncept publikoval již 1990 Theron a kol. - na principu distální protekce zavedli okluzní balon kraniálně od léze (Obr. 8 - panel A), čímž dosáhli krevní stázy v intervenované ACI, umožňující po ošetření odsát nahromaděné aterosklerotické hmoty (Theron J.G. et al., 1997).



Obr. 8: Schematický přehled typů CAS protekcí: A) distální okluze, B) distální filtr, C) proximální protekce

Nejčastěji používanou protekcí se však staly distální filtry (Obr. 8 - panel B). Jejich zásadní výhodou oproti okluzivním protekcím je možnost zachovat průtok tepnou a s tím související možnost vizualizace a lepší orientace v průběhu zavádění a dilatace stentu. Nevýhodou distálních systémů je však potřeba jejich zavedení skrze lézi či dokonce k tomu účelu nutná predilatace těsné léze, jež je v průběhu této přídatné manipulace zcela nechráněna. Tuto nevýhodu se snaží překonat relativně moderní proximální protektivní systémy (Obr. 8 - panel C), jež fungují na principu podobném “clampu” (dočasnému zastavení toku pomocí klipů) při CEA. Při zavádění distální balón obliteruje arteria carotis externa (ACE) a proximální balón obliteruje arteria carotis communis (ACC), čímž je dosaženo stázy krve v ACI, avšak bez nutnosti překonávání nechráněné léze. Srovnávací studie u těchto systémů prokázaly v porovnání s filtry výrazný pokles v celkovém množství mikroembolizačních signálů (MES) (Montorsi P. et al., 2011) a předpokládá se, že zavedení proximálních protektivních systémů do rutinní praxe dále povede ke zvýšení bezpečnosti CAS.

2.6 Detekce embolizačních/ischemických příhod

Jelikož klinicky významné příhody jsou během CAS již relativně vzácné, bylo nutné se za účelem porovnávání různých typů přístupů zaměřit na zástupné parametry/markery vypovídající o embolizační zátěži pro centrální nervový systém (CNS). Z běžně dostupných zobrazovacích metod jsou k tomuto účelu vhodné MRI a TCD. Prvně jmenované citlivě detekuje oblasti ischemické nekrózy odpovídající uzávěru distálních částí intrakraniálních tepen (Bijuklic K. et al., 2012; Asakura F. et al., 2006). Techniky typu difuzně-vážené (tzv. DWI) MRI dokonce umožňují detekovat oblasti porušené difuze značící akutní ischemii, což činí MRI nejcitlivější metodou pro detekci ischemie. Z komplementárních laboratorních metod je možné využít neuron specifickou enolázu (NSE) či

S-100beta (S-100B) protein, přičemž zejména druhý jmenovaný se jeví výhodný pro použití u intervenčních metod.

3. SPEKTROSKOPIE BLÍZKÁ INFRAČERVENÉMU SVĚTLU (NIRS)

3.1 Obecné poznámky

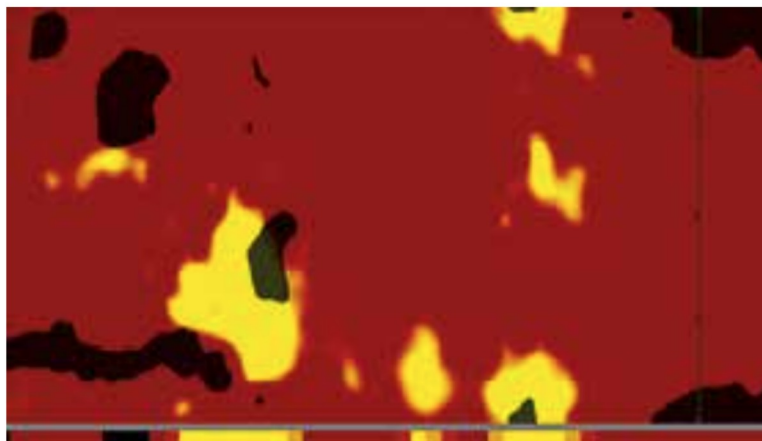
Termín vulnerabilní aterosklerotický plát se poprvé objevuje v literatuře v roce 1989 a je definován funkčně jako plát, který je náchylný k ruptuře (Muller J.E. et al., 1989). Pochopení jeho vlastností a chování pak umožňuje přiblížit se vyvinutí metody, která by jej byla schopna identifikovat in vivo. Patologicko-anatomická pozorování odhalila, že nejčastějším morfologickým korelátem vulnerabilního plátu je plát s tenkou vazivovou čepičkou, objemným nekrotickým jádrem se zbytky buněk a vysokým obsahem lipidů, četnými makrofágy a jen minimem vazivových buněk (Virmani R. et al., 2006).

Technika NIRS se již několik desetiletí využívá k určení chemického složení látek. Principem je absorpce spektra viditelného světla o vlnových délkách blízkých infračervenému, přičemž každá molekula interaguje se světlem jiným způsobem a vytváří odlišné vzory absorpce, což lze přirovnat k chemickému otisku prstů. V případě vulnerabilního plátu se nabízí snaha o detekci lipidového jádra (Caplan J.D. et al., 2006; Sanon S. et al., 2013). Ačkoliv byl vývoj v tomto směru zahájen již na počátku 90. let minulého století, trvalo téměř 2 dekády, než bylo možné zkonstruovat katétr pro medicínské použití. V roce 2008 publikovali Gardner a kol. prospektivní studii, ve které prokázali schopnost NIRS detekovat lipidový obsah v krvi naplněných vzorcích kadaverozních koronárních tepen dobře korelující s nálezem získaným následně histologicky (Gardner C.M. et al., 2008). Tyto závěry odstartovaly rozsáhlý výzkum v této oblasti a byly následně validovány ve větších studiích, jež ověřily superioritu NIRS v detekci lipidového jádra vůči IVUS (Kang S. et al., 2015). Zároveň byla ověřena využitelnost katétru v in vivo podmínkách (Waxman S. et al., 2009).

3.2 NIRS v klinické praxi

V současné době je pro klinickou praxi dostupný hybridní katétr, jež umožňuje souběžnou akvizici NIRS a IVUS dat. Tato kombinace umožňuje projikovat NIRS data o složení tkáně na strukturální obraz získaný pomocí IVUS. Výsledky jsou prezentovány na barevně kódované pravděpodobnostní mapě nazývané “chemogram”. Každý pixel na této mapě reprezentuje pravděpodobnost přítomnosti lipidů, přičemž nízká pravděpodobnost je zastoupená červenou barvou a vysoká pravděpodobnost barvou žlutou. Osa X chemogramu indikuje vzdálenost zpětného pohybu katétru v

mm a osa Y reprezentuje obvod tepny tak, jako kdyby představovala válec a ten byl podélně roztnut a rozložen jako svitek papíru (Obr 9).



Obr. 9: Zobrazení NIRS dat pomocí “chemogramu”. Obraz získán proximálním posunem sondy v tepně (osa X), červená znamená nízkou a žlutá vysokou pravděpodobnost přítomnosti lipidů.

Ačkoliv jsou zkušenosti s využitím NIRS v klinické praxi zatím omezené, k dispozici jsou již první zajímavá data a byly zahájeny velké srovnávací studie. Madder a kol. ve svých pracích srovnávali zastoupení lipidů v lézích vedoucích k AKS a porovnávali je se stabilními lézemi a došli k zjištění, že v prvním případě jsou ve vysoké míře zastoupeny pláty s vysokým obsahem lipidů (Madder R.D. et al., 2012; Madder R.D. et al., 2013). V pilotní prospektivní observační studii Oemrawsingha a kol. byla získávána NIRS data na neintervenovaných tepnách u 203 pacientů podstupujících koronární intervenci a zároveň byla při kontrolách sledována četnost závažných kardiovaskulárních příhod (smrt, nefatální AIM, CMP a neplánovaná koronární revaskularizace). Bylo zjištěno, že tyto jsou častější u pacientů s vyššími hodnotami lipidových indexů (Oemrawsingh R.M. et al., 2014). V současné době probíhá nábor pacientů do několika velkých prospektivních studií: Studie PROSPECT II zařazuje pacienty s AKS, kteří současně s revaskularizací podstupují kompletní NIRS vyšetření koronárních tepen pomocí NIRS-IVUS (na rozdíl od studie PROSPECT I, kde byl využit pouze IVUS) za cílem zpřesnit identifikaci/definici vulnerabilních plátů. PROSPECT ABSORB je podskupina studie PROSPECT II, která sleduje, zda je bezpečné ošetření vulnerabilního plátu pomocí bioresorbovatelného stentu (a tím zlepšení průtokových parametrů) ve srovnání se samotnou medikamentózní terapií. Studie Lipid-Rich Plaque (LRP) plánuje zařazení 9000 pacientů a porovnává výskyt klinických příhod u pacientů po koronární intervenci s různým množstvím lipidů v neintervenovaném povodí.

V poslední řadě NIRS-IVUS systém nabízí klinikům ucelený pohled na strukturu a složení cévní stěny. Tato přidaná hodnota může být využita mimo jiné k stratifikaci rizika pacientů před intervenčním výkonem a optimalizací průběhu výkonu s cílem minimalizovat riziko periprocedurálních komplikací (Brugaletta S. et al., 2012) či potenciálně k úpravě preventivní farmakoterapie (Kini A.S. et al., 2013). Zajímavou vyhlídkou do budoucnosti jsou data získávaná na katétru kombinujícím NIRS a OCT (Kini A.S. et al., 2013).

4. TRANSKRANIÁLNÍ DOPPLEROVSKÁ ULTRASONOGRAFIE (TCD)

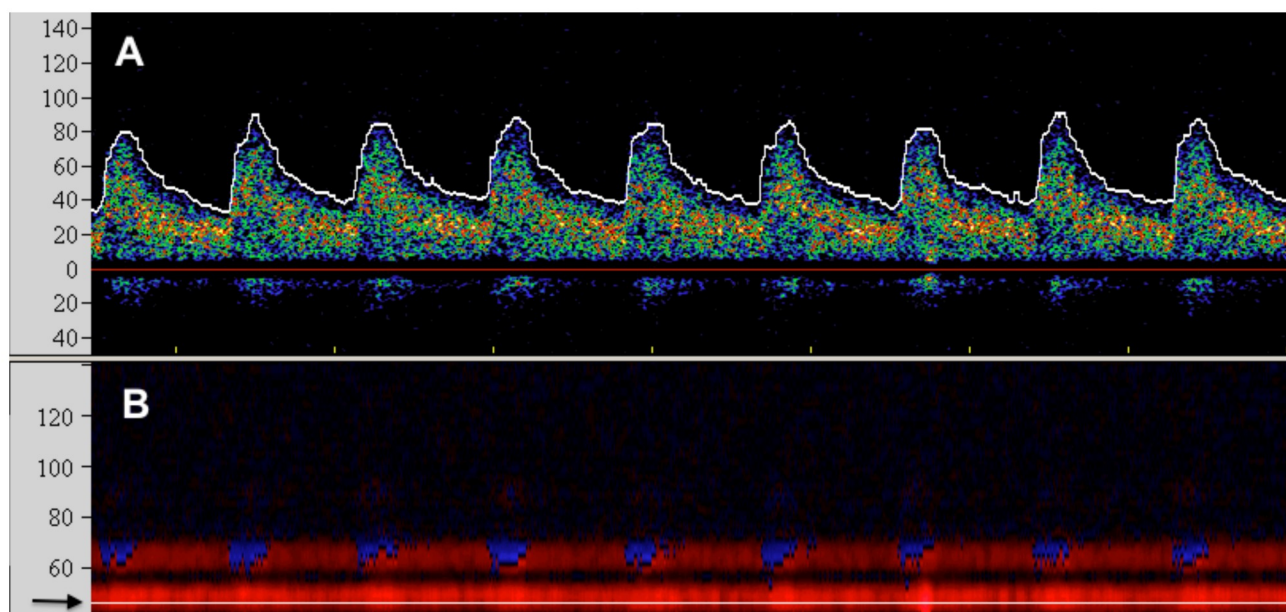
4.1 Obecné poznámky

Transkraniální dopplerovská ultrasonografie je neinvazivní metoda, která umožňuje v reálném čase vyšetřovat průtok v nitrolebních cévách. Její předností v porovnání s ostatními neinvazivními metodami je okamžitá dostupnost (u lůžka pacienta), absence radiační zátěže (s čímž souvisí i možnost dlouhodobé monitorace) a relativně nízká cena. Tato metoda byla uvedena do praxe v roce 1982. V té době zobrazovala signál pouze pomocí jednohradlové spektrální křivky z nastavitelné hloubky signálu (Aaslid R. et al., 1982). Tato forma zobrazení “naslepo” je však velmi náročná na zručnost a zejména zkušenost, což vedlo po dlouhou dobu k minimálnímu využívání TCD v běžné rutinní praxi. Až rozšířením o multihradlové barevně kódované zobrazení představené Moehringem a kol. 2002 došlo k zásadnějšímu rozšíření této metody (Moehring M.A., Spencer M.P., 2002) (Tabulka 5).

Tab. 5: Možnosti využití TCD

- 1) Detekce stenózy/okluze intrakraniálních arterií; detekce cévních malformací
- 2) Predikce vazospasmu u subarachnoidálního krvácení
- 3) Detekce pravo-levého zkratu
- 5) Testování CVR
- 6) Řízení transfuzní terapie u dětí se srpkovitou anémií
- 7) Pomocná metoda k ozřejmění mozkové smrti

Tento způsob vyšetření spočívá v simultánním snímání signálů z různých hloubek ve směru ultrazvukového paprsku, které jsou následně kódovány dle tradičního systému BART - červená barva znamená tok k sondě a modrá tok směrem od sondy (z anglického “Blue Away Red Towards”) (Obr. 10).



Obr. 10: Příklad základního TCD zobrazení: Horní část obrázku (A) zobrazuje spektrální/pulzně dopplerovskou křivku, která byla získána v hloubce cca 45mm (černá šipka na obr. B). Dolní část (B) zobrazuje multihradlovaný barevně kódovaný signál v hloubce cca 40-140mm od sondy. Zobrazení je pomocí sondy přiložené v temporálním okně a je současně zachycen tok krve směrem k sondě odpovídající arteria cerebri media (ACM)(v hloubce cca 43-57mm) a ACI (v hloubce cca 60-70mm).

V průběhu samotného vyšetření se dedikovaná nízkofrekvenční (z důvodu lepší penetrace lebečními kostmi) TCD sonda přikládá na místa zeslabení či absence lebečních kostí - tzv. akustická okna, jejichž kombinací lze zhodnotit magistrální úseky intrakraniálních tepen (Tabulka 6).

Tab. 6: Akustická okna pro TCD vyšetření

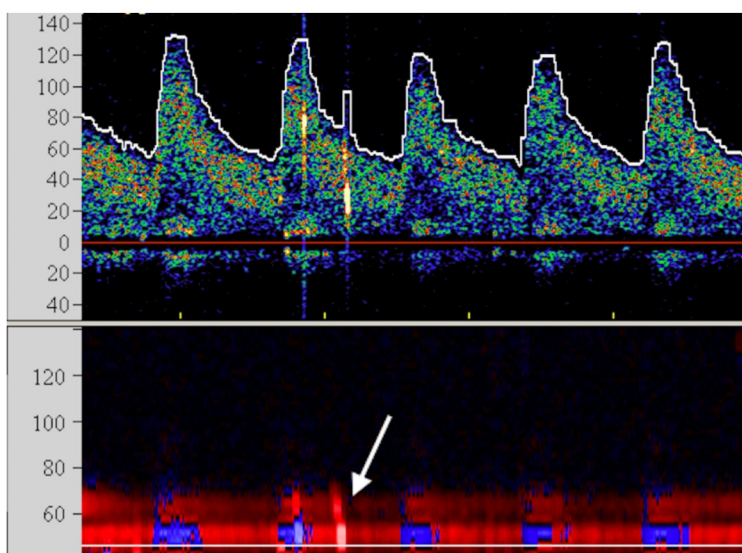
Temporální	Přední, střední a zadní mozková tepna, terminální úsek ACI
Orbitální	Oftalmická tepna, oblast sifonu ACI
Okcipitální	Basilární tepna, vertebrální tepny
(Submandibulární)	Distální úsek ACI

Sonografista se iniciálně orientuje multihradlovým vyšetřením, díky němuž lokalizuje průběhy tepen a následně pomocí jednohradlového vyšetření snímá rychlosti toku z jejich definovaných částí. Mimo toto přehledné vyšetření umožňuje TCD i kontinuální monitoraci, která se nejčastěji provádí cestou temporálního okna se zaměřením na tok krve ve střední mozkové tepně (ACM), a to buď unilaterálně či bilaterálně pomocí 2 sond. Základní podmínkou pro kvalitu TCD vyšetření je dostatečná intenzita snímaného signálu, jež je nepřímou úměrnou atenuaci lebečními kostmi a je běžné, že

až u 1 z 6 pacientů není možné provést kompletní TCD vyšetření pro absenci temporálního akustického okna (Benichou H., Bergeron P., 1996; Gomez C.R. et al., 1993). Aby nebyl při dlouhodobém snímání signál rušen artefakty, pacient se uloží obvykle do polohy vleže a sondy se připevní k helmici fixované na hlavu.

4.2 Kontinuální TCD monitorace

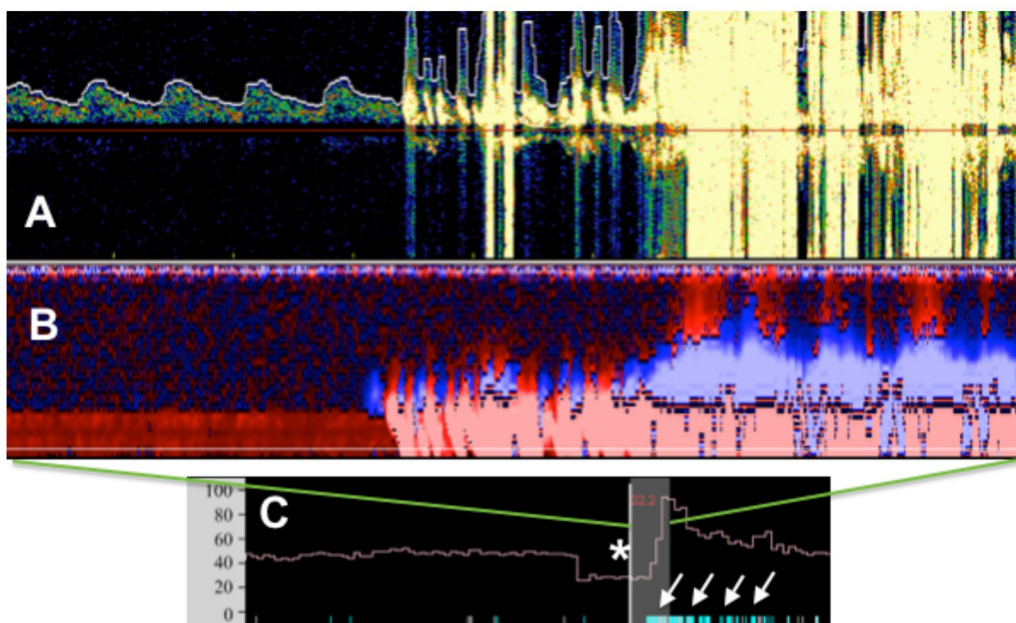
Tento způsob snímání se využívá nejčastěji periprocedurálně při revaskularizačních výkonech na karotických tepnách (obvykle k ozřejmění významnosti poklesu krevního toku při zavedení chirurgického clampu), zároveň však umožňuje snímat MES. Tyto vysokointenzitní krátkodobé signály (HITS) reprezentují částičky aterosklerotických hmot či trombů cestujících krevním proudem (Obr. 11). Jiným zdrojem těchto signálů mohou být mikrobublínky vzduchu, které se dostanou do systémového řečiště např. při podání bublinkového kontrastu u pacientů vyšetřovaných pro nitrosrdeční zkraty či prostým podáním kontrastní látky - typicky při angiografii.



Obr. 11: Příklad TCD monitorace se záchytem MES. Pozn: pro HITS je typická nejen vysoká intenzita signálu, ale i jeho průběh - zde v čase patrný pohyb signálu směrem k sondě z distální ACI do ACM (šipka).

Je známo, že u asymptomatických pacientů se stenózami ACI je v případě detekce němých MES zvýšeno riziko CMP (Markus H.S. et al., 2010). Současně bylo opakovaně potvrzeno, že CAS v porovnání s CEA vede k mnohonásobně vyšší detekci MES (Jordan W.D. Jr et al., 1997). I toto zjištění přispělo k vývoji protektivních systémů, jejichž hlavním posláním je minimalizovat množství detekovaných MES a zejména eliminovat tzv. makroemboly (MES následované poklesem průtoku v tepně). Montorsi a kol. porovnali četnost MES u výkonů chráněných filtry a proximálními systémy a zjistili, že významně vyšší počet MES je detekován u filtrem chráněných výkonů (Mon-

torsi P. Et al., 2011). Příklad mnohočetných MES v průběhu postdilatace stentu je znázorněn na Obr. 12.



Obr. 12: TCD záznam postdilatace karotického stentu: A) spektrální křivka z oblasti ACM časově korespondující s ad B) multihradlové zobrazení s četnými MES a sprchami MES (definováno jako srdeční cyklus s jednotlivě nespočítatelnými MES). C) zobrazuje kontinuální záznam střední průtokové rychlosti v ACM s poklesem v průběhu postdilatace (*) a četnými MES při obnovení toku (šipky). Časový úsek zobrazení oken A) a B) je na okně C) zvýrazněn šedým polem a ohraničen zelenými linkami.

4.3 Intracerebrální cirkulace a CVR

Mozeck i srdce jsou vitálními orgány a regulace jejich krevního zásobení je nadřazena ostatním orgánům a přísně regulována. Pro cerebrální cirkulaci je však typické, že má fylogeneticky vyvinutý a anatomicky definovatelný systém kolaterálního zásobení, jehož efektivita je považována za jeden z důležitých faktorů zodpovědných za výraznou variabilitu v klinické manifestaci stenotického postižení karotických tepen. Bylo prokázáno, že insuficientní kolateralizace v terénu snížené mozkové perfúze dané významnou stenózou karotické tepny zvyšuje pravděpodobnost klinické manifestace jinak němých embolizací (Romero J.R. et al., 2009; Caplan L.R., Hennerici M., 1998; Orlandi G. et al., 2005).

Základem kolaterální cerebrální cirkulace jsou extra- a intrakraniální spojky, které se z praktických důvodů častěji dělí na primární a sekundární. Willisův okruh představuje hlavní/primární zdroj kolaterální cirkulace, který je schopen v ideálním případě během několika sekund zlepšit/obnovit dostatečný průtok v ACM při akutním uzávěru ACI (Hetzl A. et al., 2000). Oftalmické tepny představují další významný kolaterální zdroj, a to díky své schopnosti obrátit průtok a tím propojit

řečiště ACE a ACI. Vzhledem k tomu, že jejich plná účinnost vyžaduje delší adaptaci, jsou již považovány za sekundární kolaterální zdroje. Některými autory je zdůrazňován i význam leptomenin-geálních anastomóz, taktéž řazených mezi sekundární kolaterály, neboť se předpokládá, že mají schopnost redukovat rozsah ischemického ložiska při akutní okluzi terminálních tepen (Brozici M. et al., 2003). Jejich vyšetření v praxi je však obtížné a běžně se neprovádí. Samotný Willisův okruh je tvořen vzájemným propojením toku z karotických a vertebrálních tepen (Obr. 13).

Obr. 13: Schematické znázornění Willisova okruhu

Přední komunikanta, propojující obě přední mozkové tepny, je považována za nejpotentnější kolaterální spojku a zajišťuje zejména interhemisferální tok (Visser G.H. Et al., 2000; Doblar D.D. et al., 1998). Dvě zadní komunikanty, propojující vždy zadní mozkovou tepnu a ACM, umožňují dle potřeby distribuovat tok mezi karotickými a vertebrálními řečišti (Liebeskind D.S., 2003).

ní mozkové tepny (P-1). Naopak, v oblasti přední komunikanty a proximálních úseků předních mozkových tepen (A-1) jsou častější nálezy tepenných duplikací. I přesto je možno až u 10% populace nalézt hypoplasii i v této oblasti (Hoksbergen A.W. et al., 2003; Iqbal S., 2013).

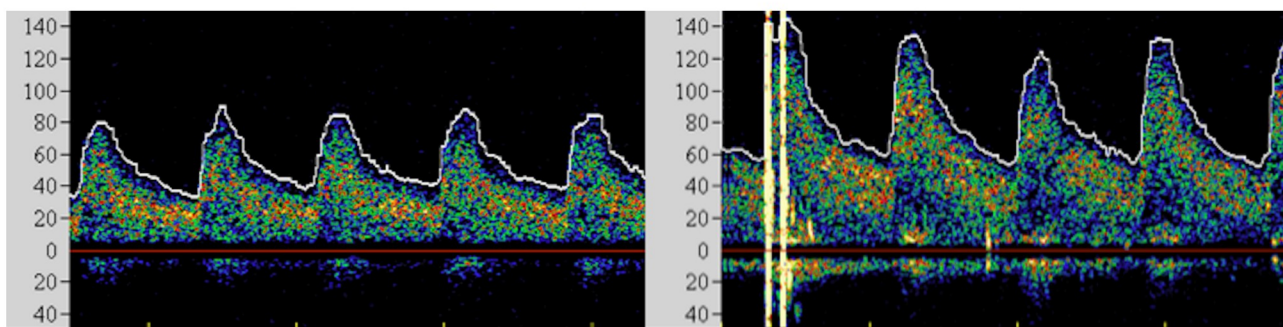
Vzhledem k výrazné heterogenitě kolaterálního cerebrálního zásobení je zřejmé, že schopnost adekvátně kompenzovat extrakraniální překážku v krevním toku je velmi individuální. V současné době máme několik možností, jak tyto kompenzační mechanismy kvantifikovat, a to pomocí určení CVR analogicky k vyšetření FFR v koronárních tepnách. Princip tohoto vyšetření spočívá v obecně platném předpokladu, že překážka v tepenném řečišti navodí dilataci periferních rezistentních tepen, čímž dojde k snížení periferního odporu z důvodu zachování dostatečného kapilárního průtoku. Je-li překážka hemodynamicky málo významná, uměle navýšená vazodilatace periferního řečiště povede k zvýšení průtoku v preterminálním tepenném řečišti a, naopak, je-li překážka hemodynamicky významná, pak další snižování periferní rezistence již nemůže kompenzovat limitovaný tok a dochází k poklesu průtoku/tlaku v poststenotické části.

V oblasti cerebrálního řečiště se, na rozdíl např. od koronárního, k navození periferní vazodilatace nejčastěji využívá zvýšení parciálního tlaku oxidu uhličitého v krvi. Toho je možno dosáhnout se srovnatelnými výsledky prostou apnoí, inhalací vzduchu obohaceného o oxid uhličitý (hyperkapnií) či intravenózní aplikací acetazolamidu. Poslední jmenovaný pomalu prochází hematoencefalickou bariérou a inhibicí karboanhydrázy na povrchu erytrocytů vyvolává lokální akumulaci kyseliny uhličité, což snižuje pH a vede k vazodilataci (Markus H.S., Harrison M.J.G., 1992; Ringelstein E.B. et al., 1992). Změny způsobené vazodilatací lze zaznamenávat buď pomocí metod citlivých na změny perfúze (PET, SPECT, CT či MRI), nebo sledováním změn krevního toku v magistrálních tepnách za pomoci TCD, přičemž posledně jmenovaná možnost je v klinické praxi nejběžněji užívaná vzhledem k finanční nenáročnosti a absenci radiační zátěže i rizik spojených s podáním kontrastní látky.

4.4 Hyperperfuzní syndrom

I přesto, že největší pozornost je věnována prevenci rozvoje komplikací v průběhu revaskularizačního výkonu, zejména pacienti s vyčerpanou CVR jsou ohroženi i v časně fázi po výkonu - rozvojem potenciálně fatálního hyperperfuzního syndromu (HPS). Pro tento syndrom je typický rozvoj cefalee (obvykle pulzujícího charakteru) s nebo bez přítomnosti nevolnosti, vomitu a fokálního neurologického deficitu a komplikuje 2-3% procedur (Meyers P.M. et al., 2000; Ouriel K. et al., 1999). Za jeho příčinu je považována neschopnost cerebrálního řečiště vyrovnat se s nově zvýšeným průtokem v chronicky dilatovaných rezistenčních tepnách, které pozbyly schopnost autore-

gulace průtoku. Jelikož HPS může vyústit v závažné (obvykle fatální) nitrolební krvácení, je nutno pacienty ve zvýšeném riziku aktivně vyhledávat. Mezi rizikové faktory HPS patří zejména kritická stenóza karotické tepny s vyčerpanou CVR, významná kontralaterální stenóza, hypertenze, pokročilý věk a recentní ipsilaterální CMP (Jansen C. et al., 1994). Vyšetření pomocí TCD umožňuje časně odhalit pacienty v riziku HPS. Dojde-li po rekanalizaci k navýšení střední průtokové rychlosti v ACM na více než dvojnásobek bazálních hodnot (obr. 14), pacient je ohrožen rozvojem HPS a vyžaduje monitoraci vitálních funkcí, pravidelné kontroly nitrolební cirkulace, důsledný management hypertenze a uvážení vysazení či odkladu antiagregační léčby.



Obr. 14: Spektrální křivky vzestupu průtokových rychlostí po intervenci u pacienta v riziku HPS.

Experimentální část

5. HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE

Obecný cíl: U pacientů podstupujících CAS využít dostupných zobrazovacích a laboratorních metod k posouzení charakteristik aterosklerotických plátů karotických tepen a zhodnocení vlivu endovaskulární manipulace včetně změn průtoku cerebrálním řečištěm.

5.1 Soubor 1: Vyšetření CVR a hemodynamických změn při proximálně chráněném CAS

Hypotéza: U pacientů s významnými stenózami karotických tepen představují oftalmické tepny významný zdroj kolaterální cirkulace.

Cíl: Za pomoci proximálního protektivního systému (navozujícího stagnaci toku v ACI) zhodnotit změny průtoku v ACM po okluzi ipsilaterální ACE a poté i ACC. Vyšetřit CVR u pacientů se suspektní významnou karotickou stenózou a zhodnotit využitelnost vyšetření CVR v predikci významných hemodynamických změn v průběhu proximálně chráněného CAS.

5.2 Soubor 2: Stanovení hladin S-100B proteinu u pacientů podstupujících CAS a zhodnocení vztahu k periprocedurálně detekovaným MES a hemodynamickým změnám

Hypotéza: S-100B protein je citlivý marker poškození CNS a jeho vyplavení je úměrné četnosti MES a závažnosti hemodynamických změn detekovaných u CAS.

Cíl: Pomocí TCD detekovat četnost MES v průběhu CAS s použitím distální protekce (filtr) a korelovat ji se změnami hladin S-100B proteinu v návaznosti na CAS. Sledovat změny toku v ACM navozených zavedením proximální protekce a zhodnotit jejich vztah k změnám hladin S-100B proteinu v návaznosti na CAS.

5.3 Soubor 3: Vyšetření přítomnosti a distribuce lipidů v aterosklerotickém plátu karotických tepen pomocí NIRS-IVUS.

Hypotéza: Maximální množství lipidů je přítomno v oblasti nejtěsnější stenózy karotické tepny.

Cíl: Využít invazivního vyšetření pomocí NIRS-IVUS k zhodnocení přítomnosti a distribuce lipidů v oblasti významné aterosklerotické stenózy karotické tepny.

6. SOUBORY A METODIKA

6.1 Soubor 1: Vyšetření CVR a hemodynamických změn při proximálně chráněném CAS

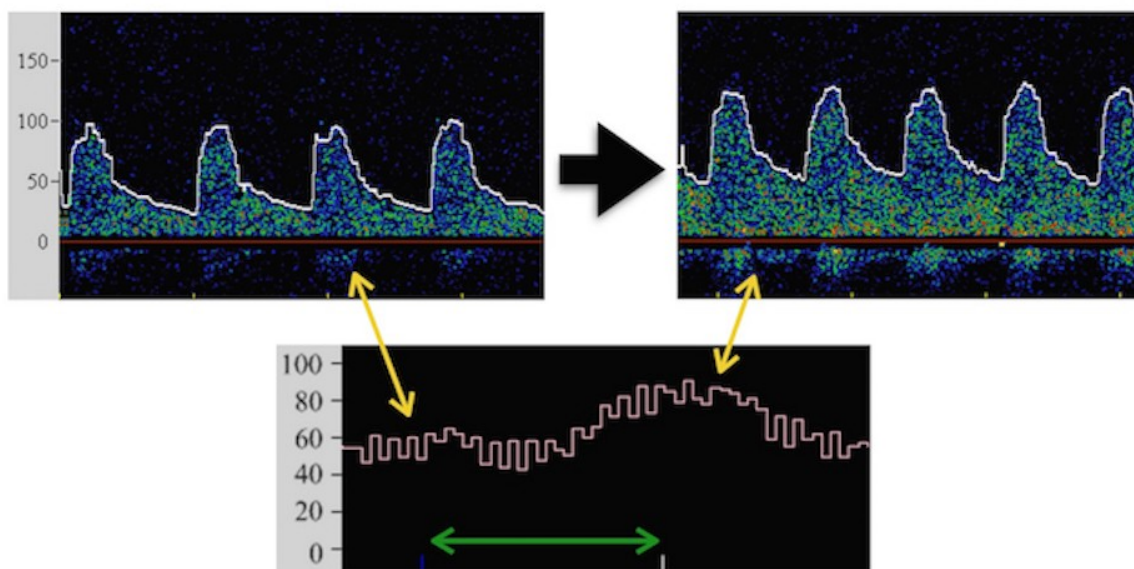
6.1.1 Soubor pacientů

Práce byla koncipována jako prospektivní observační studie. Do studie byli zařazeni asymptomatictí pacienti se suspektní (na základě extramurálního vyšetření) významnou stenózou v karotickém řečišti indikovanou k revaskularizaci pomocí CAS (z důvodu vysokého rizika chirurgického řešení). Pacienti byli vyšetřováni v období od října 2012 do prosince 2014 na Kardiologické klinice FN Motol. Vylučovacím kritériem byla absence temporálního TCD insonačního okna ipsilaterálně k cílové ACI (18 pacientů), neschopnost podstoupit vyšetření CVR, neschopnost podstoupit TCD monitoraci v průběhu CAS či nesouhlas pacienta s účastí ve studii. Dodatečným vylučovacím kritériem byla přítomnost významného postižení ACE ($>70\%$ stenóza dle angiografie) a/nebo významné steno-okluzivní postižení vertebrálních tepen (abnormální či retrográdní tok) - celkem 9 pacientů. Všichni pacienti byli seznámeni s obsahem studie a podepsali informovaný souhlas. Studie probíhala v souladu s etickými principy biomedicínského výzkumu a Helsinskou deklarací. V rámci studie nebyl prováděn žádný terapeutický zásah nad rámec běžné klinické praxe.

6.1.2 Princip TCD vyšetření

Vyšetření CVR bylo provedeno na TCD přístroji Multi-Dop T digital transcranial Doppler ultrasound system (DWL Elektronische Systeme, Sipplingen, Germany) pomocí apnoického testu. Charakter toku v oftalmických tepnách stejně jako CVR byly vyšetřeny bez znalosti rozsahu a komplexnosti postižení karotických tepen. Samotné vyšetření CVR probíhalo následně: pacient byl uložen na vyšetřovací lehátko do klidné místnosti bez zvukových a vizuálních podnětů. Během vyšetření, které bylo provedeno po alespoň 5 minutách odpočinku, byly pomocí fixační helmice bilaterálně v oblastech temporálního insonačního okna připevněny celkem 2 sondy (2,5 MHz), jež kontinuálně snímaly průtok v obou ACM v hloubce insonace 45-55mm. Po adekvátním zácvičku byl pacient požádán, aby zadržel dech na dobu minimálně 24 sekund (obvykle 25-30s s důrazem na neprovedení Valsalvova manévru) a maximální hodnota průtoku byla odečítána 4s po ukončení apnoického intervalu ve shodě s obecným doporučením pro provedení apnoického testu (Alexandrov A.V. et al., 2005). Apnoický test byl vyšetřen vždy 3x s minimálním intervalem 2 minut mezi vyšet-

řeními tak, aby nedošlo k ovlivnění hodnot předchozím testem. Jako finální hodnota byl využit průměr ze všech 3 měření. Apnoický index (BHI) byl kalkulován jako procentuální vzestup průtokové rychlosti dělený apnoickým časem v sekundách. Obrázek 15 ilustruje příklad apnoického testu.



Obr. 15: Příklad hemodynamických změn detekovaných pomocí TCD během apnoického testu. Dole kontinuální měření průtokové rychlosti v ACM. Zelená šipka označuje trvání apnoe. Nahoře vlevo spektrální křivka průtoku na počátku testu. Nahoře vpravo spektrální křivka v době odečítání maximální rychlosti. Škála vždy v cm/s.

Po provedení apnoického testu byl na závěr zhodnocen průtok v oftalmických tepnách v hloubce 50 ± 5 mm, přičemž tok ve směru od sondy (reverzní tok) byl považován za abnormální a svědčící pro vyčerpanou CVR. Na základě předchozích publikovaných prací definujících normální hodnoty CVR a ve shodě s observovanými hodnotami v kontrolní skupině byla pro sníženou CVR definována hodnota $BHI \leq 0,95$ a pro vyčerpanou $\leq 0,69$ (Zavoreo I, Demarin V, 2004; Jimenez-Caballero P.E., Segura T., 2006; Bago-Rozankovic P. et al., 2009; Barret K.M. et al., 2001; Vernieri F. et al., 1999).

6.1.3 Průběh CAS

CAS byl proveden dle standardního protokolu zkušeným operátorem (více než 700 výkonů). Před samotným CAS byl vždy angiograficky revidován rozsah a komplexnost postižení krčních tepen a byla zhodnocena významnost karotického postižení (jako významné byly považovány stenózy $> 70\%$ dle metodiky NASCET (North American Symptomatic Carotid Artery Trial Collaborators,

1991). Operatér byl zaslepený k výsledkům vyšetření CVR a rutinně využíval protektivní systém. Volba konkrétního protektivního systému byla ponechána v jeho režii, přičemž distální filtry (FilterWire EZ (Boston Scientific, Natick, MA) či Emboshield NAV (Abbott, Santa Clara, CA)) byly preferenčně využívány v případě komplexní anatomie karotického řečiště. V případě proximální protekce byl využíván systém MO.MA Cerebral Protection Device (Medtronic, Minneapolis, MN), který navozuje stagnaci toku v ACI pomocí sekvenční okluze ipsilaterální ACE (distální balón) a ACC (proximální balón), čímž funkčně napodobuje chirurgický clamp. Kompletnost uzávěru byla vždy potvrzena stagnací kontrastní látky v ACI a absencí kontrastní látkou indukovaných HITS při TCD monitoraci. Kontinuální TCD monitorace toku v ipsilaterální ACM byla provedena identickým přístrojem (jako u CVR vyšetření) s fixací 2,5MHz sondy ipsilaterálně k ošetřované tepně. Jako významný byl hodnocen pokles průtoku pod 50% původní hodnoty, který je obecně považován za známku rizika periprocedurálních neurologických komplikací (Garami Z., Lumsden A.B., 2011). V průběhu sekvenčního uzávěru karotických tepen byl tok v ACM odečítán bezprostředně po uzávěru ACE a alespoň 10-15s po uzávěru ACC proto, aby byl zachycen příspěvek kolaterálního toku ACE a zároveň byl umožněn dostatečný čas k náboru kolaterál při indukci kompletní okluze (Hetzel A. et al., 2000).

6.1.4 Definice

Periprocedurální CMP byla definována jako nový neurologický deficit přetrvávající >24 hod. Transientní ischemická ataka (TIA) byla definována jako nový neurologický deficit kompletně ustupující do 24 hod. Intolerance okluze byla definována jako změna neurologického stavu s přímou souvislostí s indukcí okluze, která ustoupila bezprostředně po přerušení okluze.

6.1.5 Statistické metody

Ke statistickému zpracování dat byl použit software GraphPad 6.05 statistical software (GraphPad Software, La Jolla, CA). Pro popis souboru byla využita standardní deskriptivní statistika - absolutní a relativní četnosti (procenta) pro kategorické parametry a pro spojitě parametry průměr \pm směrodatná odchylka. Fisherův exaktní a Chi kvadrát test byly použity k porovnání kategorických veličin. Kruskal-Wallisův test a Dunnův vícerozrovnávací test byly použity k srovnání spojitých veličin. Mann-Whitney test byl použit k porovnání mediánů BHI hodnot změn průtoků v ACM při sekvenční balonkové okluzi. Všechny testy byly provedeny na úrovni signifikance 0,05.

6.2 Soubor 2: Stanovení hladin S-100B proteinu u pacientů podstupujících CAS a zhodnocení vztahu k periprocedurálně detekovaným MES a hemodynamickým změnám

6.2.1 Soubor pacientů

Práce byla koncipována jako prospektivní observační studie. Do studie byli zařazeni pacienti s významným aterosklerotickým postižením karotických tepen indikovaní k provedení CAS z důvodu vysokého rizika chirurgického řešení. Pacienti byli vyšetřováni v období od února 2013 do prosince 2015 na Kardiologické klinice FN Motol. Významnost karotické stenózy (>70% asymptomatických a >50% symptomatických dle NASCET metodiky (North American Symptomatic Carotid Artery Trial Collaborators, 1991)) byla u všech pacientů revidována pomocí karotické angiografie před samotným CAS. Vylučujícím kritériem byla: absence temporálního insonačního okna ipsilaterálně k intervenované karotické tepně či neschopnost podstoupit kontinuální TCD monitoraci v průběhu CAS, závažná renální insuficience a nesouhlas pacienta s účastí ve studii. Pacienti s recentním vznikem CMP (do 14 dní před CAS) byli též vyloučeni. U všech symptomatických pacientů bylo provedeno preprocedurální neurologické vyšetření a všichni pacienti s nově vzniklou či zhoršenou neurologickou symptomatologií po CAS podstoupili neurologické vyšetření. Všichni pacienti byli seznámeni s obsahem studie a podepsali informovaný souhlas. Studie probíhala v souladu s etickými principy biomedicínského výzkumu a Helsinskou deklarací. V rámci studie nebyl prováděn žádný terapeutický zásah nad rámec běžné klinické praxe.

6.2.2 Průběh CAS

CAS byl proveden dle standardního protokolu zkušeným operátorem (více než 700 výkonů). Protektivní systém byl používán rutinně a volba konkrétního protektivního systému byla ponechána v režii operátora, přičemž distální filtry (FilterWire EZ (Boston Scientific, Natick, MA) či Emboshield NAV (Abbott, Santa Clara, CA)) byly preferenčně využívány v případě komplexní anatomie karotického řečiště, zejména pak u pacientů s významným oboustranným stenookluzivním postižením. V případě proximální protekce byl využíván systém MO.MA Cerebral Protection Device (Medtronic, Minneapolis, MN), který navozuje stagnaci toku v ACI pomocí sekvenční okluze ipsilaterální ACE (distální balón) a ACC (proximální balón), čímž funkčně napodobuje chirurgický

clamp. Komplettnost uzávěru byla vždy potvrzena stagnací kontrastní látky v ACI a absencí kontrastní látkou indukovaných HITS při TCD monitoraci.

6.2.3 Periprocedurální TCD monitorace

K TCD vyšetření a monitoraci byl použit přístroj Multi-Dop T digital transcranial Doppler ultrasound system (DWL Elektronische Systeme, Sipplingen, Germany). Pro periprocedurální kontinuální monitoraci bylo nezbytné fixovat 2,5 MHz sondu v oblasti temporálního insonačního okna ipsilaterálně k ošetřované tepně tak, aby umožnil snímání průtoku a detekci HITS v ACM ve hloubce 45-55mm. TCD záznam byl vždy uložen za účelem postprocedurální analýzy. Při proximálně chráněných procedurách s navozením stagnace toku v ACI byl jako významný hodnocen pokles průtoku pod 50% původní hodnoty v ACM, který je obecně považován za známku rizika periprocedurálních neurologických komplikací (Garami Z., Lumsden A.B., 2011). Hodnota střední průtokové rychlosti po navození stagnace byla odečítána po alespoň 10-15s aby byl umožněn dostatečný čas k náboru kolaterál při indukci kompletní okuze (Hetzel A. et al., 2000). Pro účely přesného postprocedurálního hodnocení počtu detekovaných HITS byly úseky implantace stentu a postdilatace či uvolnění okluze (od deflace balonků až po extrakci protekce) označeny markery v průběhu procedury. Analogicky byly pomocí markerů označeny úseky s aplikací kontrastní látky. V případě postdilatace byly hodnoceny pouze fáze primární potsdilatace, dodatečné dilatace byly obvykle již doprovázeny minimálním počtem MES a minimálním či žádným počtem sprch MES. Všechny TCD záznamy byly hodnoceny semiautomaticky s důrazem na odstranění artefaktů - zejména vyloučení HITS indukovaných aplikací kontrastní látky (pravidelně obsahuje mikrobublínky vzduchu). V rámci detekce MES byl hodnocen mimo počet samotných HITS i počet sprch HITS.

6.2.4 Hodnocení hladin S-100B proteinu

Odběr krevních vzorků byl proveden před zahájením angiografie a 30minut, 6 hodin a 24hodin po postdilataci či ukončení okluze. Po zajištění byly vzorky bezprostředně předány certifikované laboratoři FN Motol, kde byly uloženy v -70°C pro následné zpracování, které proběhlo pomocí komerčně dostupné elektrochemiluminiscenční imunoeseje (Elecsys S100®, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Test je schopen detekovat koncentraci S100-B proteinu v rozmezí 5 - 39 000 ng/L s inter- a intraesej variací 5,6% resp. 2,3%. Vzestup hladiny S-100B proteinu nad hodnotu 105 ng/L (95. percentil u zdravé populace)(Portela L.V. et al., 2002) byl považován za

známku poškození CNS. U filtrem chráněných procedur byl hodnocen maximální relativní vzestup vůči bazální hladině stejně jako koeficient variance (poměr směrodatné odchylky a průměrů hodnot z odebraných vzorků) hodnot S-100B a tyto byly korelovány s celkovým počtem HITS a počtem sprch HITS vždy ve vztahu k úsekům implantace stentu, primární postdilatace a jejich kombinace.

6.2.5 Definice

Sprcha embolů byla definována jako srdeční cyklus vyplněný separátně nepočítatelnými HITS s typickým akustickým doprovodem (arbitrárně 1 sprcha hodnocena jako 10 HITS pro potřeby zjištění celkového počtu HITS)(Ackerstaff R.G. et al., 2005). Periprocedurální CMP byla definována jako nový neurologický deficit přetrvávající >24 hod. V případě trvání do 24 hod bylo hodnoceno jako TIA. Intolerance okluze byla definována jako změna neurologického stavu s přímou souvislostí s indukcí stagnace toku v ACI a ustupující bezprostředně po přerušení okluze.

6.2.6 Statistické metody

Ke statistickému zpracování dat byl použit software GraphPad 6.05 statistical software (GraphPad Software, La Jolla, CA). Pro popis souboru byla využita standardní deskriptivní statistika - absolutní a relativní četnosti (procenta) pro kategorické parametry a pro spojitě parametry průměr \pm směrodatná odchylka. Mann-Whitney test a Fisherův exaktní test byly použity k porovnání spojitých resp. kategorických veličin. Wilcoxonův párový test byl použit k porovnání středních průtokových rychlostí před a po okluzi. Korelační koeficienty byly stanoveny Pearsonovou korelační analýzou. Všechny testy byly provedeny na úrovni signifikance 0,05.

6.3 Soubor 3: Vyšetření přítomnosti a distribuce lipidů v aterosklerotickém plátu karotických tepen pomocí NIRS-IVUS.

6.3.1 Soubor pacientů

Práce byla koncipována jako prospektivní observační studie. Do studie byli zařazeni pacienti s významnou stenózou ACI indikovaní k CAS (symptomatická >50% či asymptomatická >70% stenóza dle metodiky NASCET (North American Symptomatic Carotid Artery Trial Collaborators, 1991)). Vylučujícím kritériem k provedení vyšetření NIRS-IVUS byla angiografická suspekce na přítomnost trombu v místě intervence, angiografické “string-sign” či preokluze (obé odpovídají kri-

tické stenóze) a zejména nevhodná anatomie pro provedení NIRS-IVUS (významná tortuozita či aortální oblouk III. typu). Pacienti byli vyšetřováni na Kardiologické klinice FN Motol v období od června 2013 do února 2015. Všichni pacienti byli seznámeni s obsahem studie a podepsali informovaný souhlas. Studie probíhala v souladu s etickými principy biomedicínského výzkumu a Helsinskou deklarací. V rámci studie nebyl prováděn žádný terapeutický zásah nad rámec běžné klinické praxe.

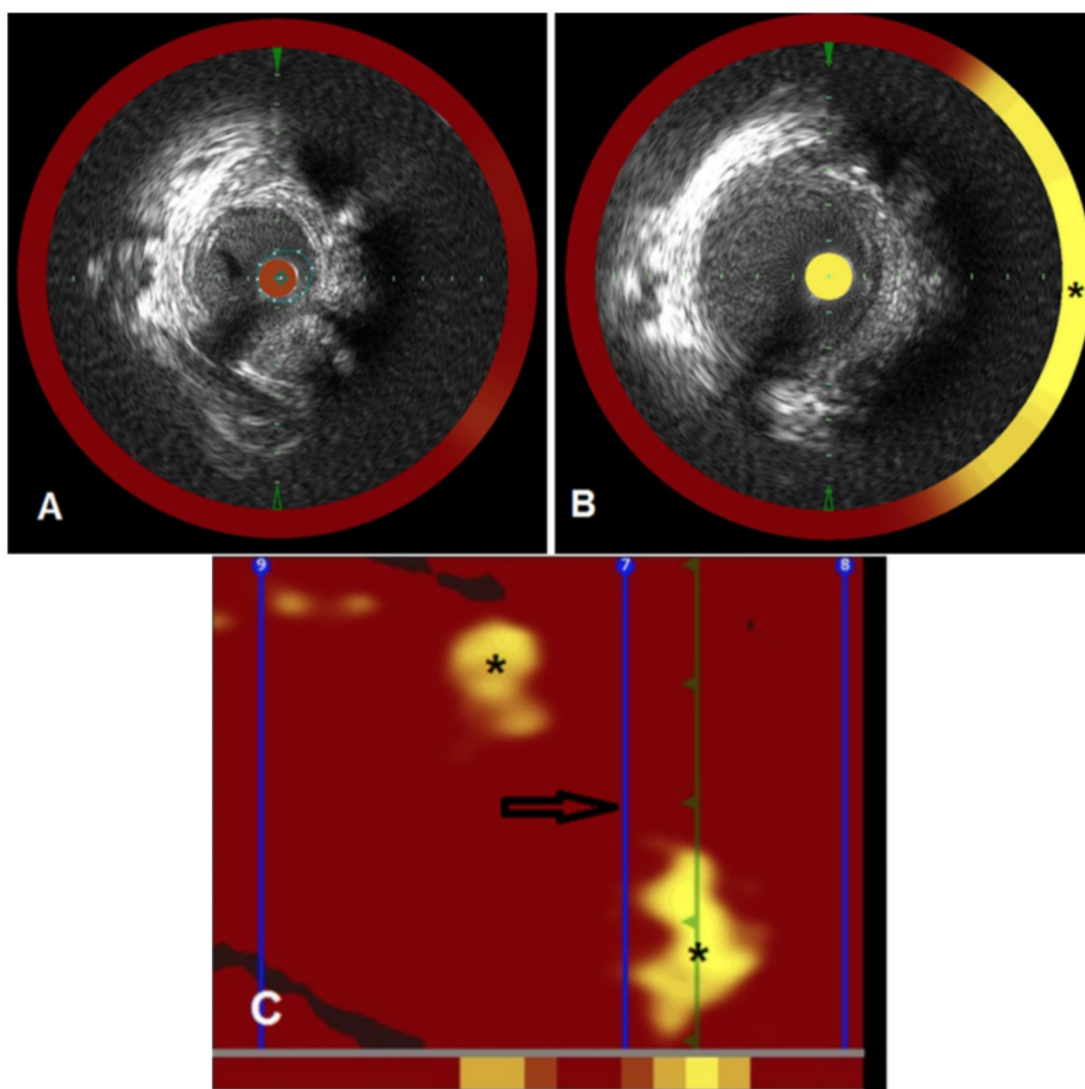
6.3.2 Průběh CAS

CAS byl proveden dle standardního protokolu zkušeným operátorem (více než 700 výkonů). Protektivní systém byl používán rutinně a volba konkrétního protektivního systému (FilterWire EZ (Boston Scientific, Natick, MA), Emboshield NAV (Abbott, Santa Clara, CA) či MO.MA Cerebral Protection Device (Medtronic, Minneapolis, MN)) byla ponechána v režii operátora. Vyšetření NIRS-IVUS bylo provedeno pomocí přístroje 3.2F TVC-Catheter (Infraredx, Burlington, MA), který v sobě kombinuje obě modalitty a jehož vzdálenost zobrazení dosahuje dle výrobce 10mm. Katétr byl po 0,014" vodiči zaveden do vzdálenosti cca 20mm distálně od místa maxima angiografické léze. Následně bylo zahájeno snímání za současného motorizovaného stahování katétru po vzdálenost 40mm rychlostí 0,5mm/s. Výsledky vyšetření byly uloženy za účelem "off-line" analýzy.

6.3.3 NIRS-IVUS analýza a definice

Off-line NIRS-IVUS analýza byla provedena pomocí TVC software (Infraredx, Burlington, MA). IVUS analýza byla použita k zhodnocení minimální plochy lumen (MLA) a zátížení plátem (PB), k jehož výpočtu bylo nutné identifikovat lamina elastica externa tepny (LEE): např. $PB_{MLA} = \text{plocha ohraničená LEE} - \text{MLA/plocha ohraničená LEE}$.

Výsledky NIRS byly zpracovány ve formě chemogramu - pravděpodobnostní mapa detekce lipidů - kde žlutá barva reprezentuje přítomný lipid a červená barva nízké zastoupení lipidů. Pro kvantifikaci množství lipidů byl použit index zastoupení lipidů (LCBI). Hodnota LCBI odpovídá zastoupení žlutých pixelů (s pravděpodobností výskytu lipidů > 60%) vynásobenou hodnotou 1000. K lokalizaci výskytu lipidů byl použit parametr LCBI_{mx}, který rozděluje chemogram po 4mm segmentech a v nich separátně vyhodnocuje LCBI. Obrázek 16 ilustruje NIRS-IVUS analýzu.



Obr. 16: Příklad NIRS-IVUS hodnocení. A) Příčný řez NIRS-IVUS v místě maximální stenózy (MLA 2,93mm²) s nízkou pravděpodobností lipidů (cirkulární chemogram - červeně orámovaný obvod). B) Příčný řez NIRS-IVUS v místě nejvyšší hodnoty LCBImx. Lokalizace lipidů v rámci obvodu tepny vyjádřena žlutou barvou na cirkulárním chemogramu. C) Chemogram znázorňující distribuci lipidů - lipidová jádra označena *, příčný řez (viz A) v místě maximální stenózy označen šipkou.

6.3.4 Statistické metody

Ke statistickému zpracování dat byl použit software GraphPad Prism 6 statistical software (GraphPad Software, La Jolla, CA). Pro popis souboru byla využita standardní deskriptivní statistika - absolutní a relativní četnosti (procenta) pro kategorické parametry a pro spojité parametry průměr \pm směrodatná odchylka. K výpočtům byl použit Studentův t test. Všechny testy byly provedeny na úrovni signifikance 0,05.

7. VÝSLEDKY

7.1 Soubor 1: Vyšetření CVR a hemodynamických změn při proximálně chráněném CAS

7.1.1 Klinické a procedurální charakteristiky

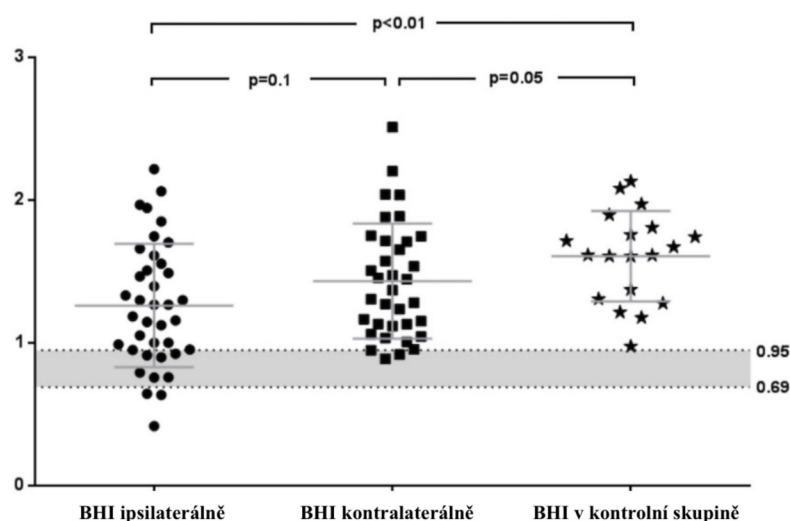
Celkem 63 pacientů splňovalo kritéria zařazení do studie. Na základě angiografického vyšetření byla u 39 pacientů potvrzena unilaterální stenóza, 14 pacientů mělo významné bilaterální postižení a u 10 pacientů byla vyloučena významná karotická stenóza a tito byli zařazeni do kontrolní skupiny. Základní charakteristiky souboru jsou shrnuty v Tabulce 7.

Tab. 7: Popisná charakteristika souboru pacientů				
	Unilaterální postižení N=39	Bilaterální postižení N=14	Kontrolní skupina N=10	p hodnota
Pohlaví (muži)	29 (74%)	11 (79%)	4 (40%)	0,08
Cholesterol (median; mezikvartilové rozpětí)	4,2 (3,7-5,1)	4 (3,4-4,4)	5,0 (4,1-5,6)	0,12
Triglyceridy (median; mezikvartilové rozpětí)	1,5 (1,2-2,3)	1,7 (1,3-2,0)	1,3 (0,9-2,6)	0,76
Arteriální hypertenze	38 (97%)	11 (79%)	9 (90%)	0,08
Diabetes mellitus	12 (31%)	7 (50%)	6 (60%)	0,16
Periferní cévní postižení	11 (28%)	6 (43%)	3 (30%)	0,60
Aktivní kuřáctví	18 (46%)	6 (43%)	3 (30%)	0,65
Střední/těžká systolická dysfunkce levé komory	3 (8%)	3 (21%)	0 (0%)	0,25
Anamnéza infarktu myokardu	14 (36%)	4 (29%)	3 (30%)	0,86
Pokročilá renální insuficience	5 (13%)	5 (36%)	2 (20%)	0,17
Statin (před CAS)	30 (77%)	9 (64%)	6 (60%)	0,46
Blokáda osy renin-angiotensin (před CAS)	31 (79%)	12 (86%)	7 (70%)	0,65
Betablokátor (před CAS)	29 (74%)	8 (57%)	7 (70%)	0,48
Clopidogrel (před CAS)	18 (46%)	5 (36%)	2 (20%)	0,30
Acetylsalicylová kyselina (před CAS)	34 (87%)	13 (93%)	8 (80%)	0,65

Studijní skupinu tvořili pacienti s unilaterální karotickou stenózou (39 pacientů, průměrný věk 67 ± 7 let, průměrná významnost stenózy $84 \pm 9\%$). V průběhu CAS byly u těchto pacientů detekovány 2 CMP: U 1. pacienta došlo k prolongované vagové reakci v průběhu postdilatace vyžadující opakované dávky atropinu a podání objemu tekutin. U 2. pacienta, u kterého byla v průběhu okluze detekována nemá hypoperfuze, došlo k intoleranci systému při závěrečné aspiraci a okluze musela být předčasně přerušena, což bylo doprovázeno četnými sprchami MES. U obou pacientů došlo ke kompletní regresi symptomatologie v průběhu následujících 30 dnů. U všech kromě 1 pacienta bylo dosaženo technického úspěchu - u tohoto pacienta nebylo možno zavést instrumentárium pro výraznou tortuozitu a pacient nakonec volil chirurgické řešení.

7.1.2 Hodnocení TCD parametrů

Reverzní tok v oftalmických tepnách byl ve studijní skupině detekován pouze u 1 pacienta ipsilaterálně k významné lézi a nebyl detekován u žádného z pacientů kontralaterálně k lézi. Průměrné hodnoty BHI zjištěné ipsilaterálně a kontralaterálně k významné lézi byly $1,262 \pm 0,427$ a $1,432 \pm 0,397$ ($p = 0,10$). Při srovnání s hodnotami obdrženy v kontrolní skupině (průměrný věk 72 ± 4 let, průměrné hodnoty BHI $1,608 \pm 0,308$) byly hodnoty významně nižší na straně ipsilaterálně k významné stenóze ($p < 0,01$). Graf 1 shrnuje výsledky BHI měření u studijních a kontrolních pacientů. U žádného z kontrolních pacientů nebyl detekován reverzní tok v oftalmických tepnách.



Graf 1: Srovnání BHI hodnot CVR u studijních a kontrolních pacientů

Na základě apnoického testu a hodnocení toku v oftalmických tepnách bylo tedy ve studijní skupině identifikováno 10 pacientů s abnormální CVR (26,3%), z nichž 6 (15,8%) mělo CVR sníženou a 4 (10,5%) měli CVR vyčerpanou (3 na základě BHI a 1 s reverzním oftalmickým tokem). Žádný z pacientů s normálními hodnotami CVR neměl abnormální BHI na kontralaterální straně. Celkem 14 pacientů (68 ± 5 let) mělo významné bilaterální postižení. Tabulky 8 a 9 shrnují hodnoty BHI a charakter oftalmického toku u těchto pacientů.

Tab. 8: Charakteristika oftalmického toku a BHI hodnoty u pacientů s bilaterálním významným karotickým postižením (vyjma okluze).

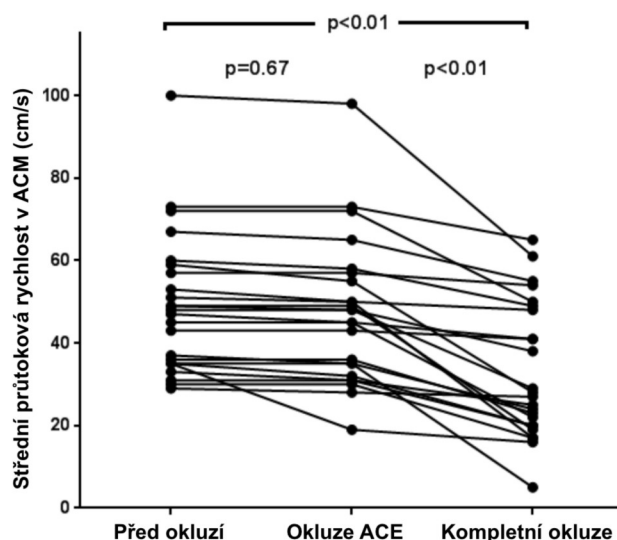
Pacient	Stenóza levé karotické tepny (%)	BHI vlevo	Reverzní tok v oftalmické tepně	Stenóza pravé karotické tepny (%)	BHI vpravo	Reverzní tok v oftalmické tepně
1	80	0,495	-	80	0,789	-
2	70	1,576	-	80	1,968	-
3	99	0,545	-	80	1,375	-
4	70	2,008	-	95	1,624	-
5	75	0,176	-	95	0,431	+
6	70	Nelze vyšetřit	-	85	1,333	-
7	70	1,061	-	75	1,010	-

Tab. 9: Charakteristika oftalmického toku a BHI hodnoty u pacientů s bilaterálním významným karotickým postižením (okluze kontralaterálně k významné lézi).

Pacient	BHI na straně okluze	Reverzní tok v oftalmické tepně	Stenóza karotické tepny (%)	BHI na straně stenózy	Reverzní tok v oftalmické tepně
1	0,178	-	95	0,121	-
2	Nelze vyšetřit	+	70	1,199	-
3	1,040	+	75	1,062	-
4	0,880	+	90	1,511	-
5	0,250	+	90	1,263	-
6	0,600	+	90	0,705	-
7	0,588	-	70	0,769	-

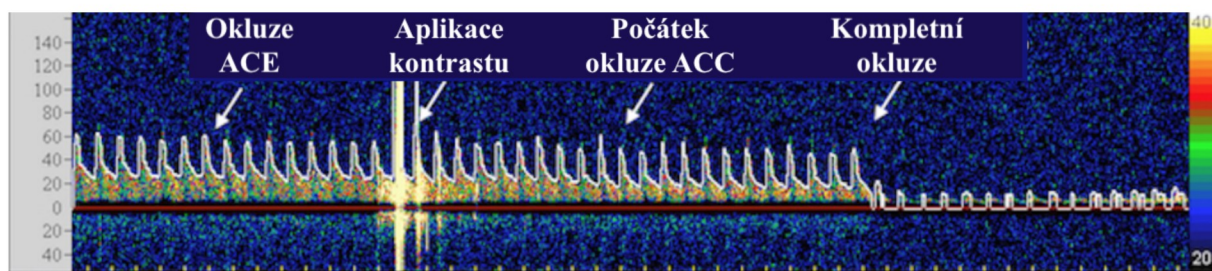
V porovnání se studijní skupinou byl reverzní tok v oftalmických tepnách detekován ve významně vyšším poměru (42,9% vs. 2,5%, $p < 0,01$) pacientů. Analogicky byl patrný statisticky významný rozdíl při kombinaci reverzního toku v oftalmických tepnách a abnormálních hodnot BHI (76,9% vs. 26,3%, $p = 0,02$).

U celkem 24 pacientů ze studijní skupiny byl proveden CAS s využitím proximálního protektivního systému a u všech byla dokončena kompletní periprocedurální TCD monitorace toku v ACM ipsilaterálně k intervenované tepně. Průměrná hodnota střední průtokové rychlosti bazálního toku byla 48,9 cm/s. Průměrný pokles toku při okluzi ACE byl velmi malý (3,5%, $p = 0,67$) v porovnání s významným poklesem toku měřeným po zavedení kompletní okluze a ustálení (32,8%, $p < 0,01$). U jediného pacienta s reverzním tokem v oftalmické tepně (a 95% stenózou intervenované tepny) byl pokles toku prominentní po okluzi ACE a dále již pouze malý po zavedení kompletní okluze (střední průtoková rychlost bazálně: 35 cm/s, po okluzi ACE: 19 cm/s a po kompletní okluzi: 16 cm/s). Graf 2 shrnuje změny středních průtokových rychlostí během zavádění okluze.



Graf 2: Změny středních průtokových rychlostí během zavádění okluze

U celkem 6 pacientů došlo k poklesu průtoku pod 50% bazálních hodnot, přičemž 4 z těchto pacientů měli preprocedurálně abnormální hodnoty CVR, zatímco 2 pacienti měli normální hodnoty (BHI hodnoty ipsilaterálně k intervenovaným lézím o významnosti 80% resp. 70% byly: 2,062 resp. 1,489). Klinická intolerance se vyvinula u jednoho z těchto 2 pacientů s téměř kompletní stagnací toku v ACM značící nedostatečné kolaterální zásobení. Bezprostřední ukončení okluze vedlo k promptní normalizaci toku a CAS procedura byla dokončena s využitím distální protekce filtrem. Obrázek 17 prezentuje změny toku při zavádění okluze u tohoto pacienta.



Obr. 17: Spektrální křivka změn rychlostí toku v ACM během zavádění okluze.

7.2 Soubor 2: Stanovení hladin S-100B proteinu u pacientů podstupujících CAS a zhodnocení vztahu k periprocedurálně detekovaným MES a hemodynamickým změnám

7.2.1 Klinické a procedurální charakteristiky

Celkem bylo do studie zařazeno 57 pacientů, u nichž bylo provedeno 60 CAS procedur (40 chráněných pomocí filtru a 20 chráněných pomocí proximální protekce) - u 3 pacientů byl CAS proveden bilaterálně vždy v rámci oddělených procedur. Vstupní klinické a anatomické charakteristiky pacientů jsou shrnuty v Tabulce 10.

Tab. 10: Klinické a anatomické charakteristiky pacientů (na proceduru)	
Pohlaví (muži)	49 (82%)
Věk (roky)	67,3 ± 7,7
Symptomy v předchozích 6 měsících	12 (20%)
Aktivní kuřáctví	24 (40%)
Arteriální hypertenze	53 (88%)
Body mass index (kg/m ²)	27,6 ± 4,3
Cholesterol (mmol/L)	4,2 ± 0,9
Triglyceridy (mmol/L)	1,9 ± 1,1
Diabetes mellitus	19 (32%)
Pokročilá chronická obstrukční plicní nemoc	9 (15%)
Námahová dušnost (klasifikace New York Heart Asociace > 1)	19 (32%)

Anamnéza infarktu myokardu	15 (25%)
Anamnéza kardiologické revaskularizace	11 (18%)
Anamnéza perkutánní koronární intervence	20 (33%)
Difúzní významné koronární postižení	24 (40%)
Potřeba chirurgické revaskularizace v následujících 30 dnech	5 (8%)
Periferní cévní postižení	16 (27%)
Ipsilaterální stenóza karotické tepny (%)	83,6 ± 9,5
Kontralaterální karotická stenóza > 70%	7 (12%)
Kontralaterální karotická okluze	6 (10%)
Aortální oblouk typu: I; II; III	43 (72%); 15 (25%); 2 (3%)
Typ stentu: s otevřenými buňkami; s uzavřenými buňkami; kombinované	31 (49%); 27 (43%); 5 (8%)

Jeden z pacientů původně ošetřován CAS s proximální protekcí netoleroval okluzi a procedura byla konvertována na chráněnou filtrem. V průběhu 3 procedur byly k plnému pokrytí léze použity 2 stenty a u celkem 6 procedur (5 filtrem chráněných) nebyla provedena závěrečná postdilatace pro minimální reziduální stenózu již po implantaci stentu. Naopak u 5 filtrem chráněných procedur byla nutná opakovaná (vždy 2x) postdilatace. Predilatace léze byla provedena u 4 procedur, přičemž díky použití balonků s nominálním průměrem 3 mm dilatovaných pomocí nízkých tlaků (do 5 atm.) byly v průběhu predilatace detekovány nejvíce 2 sprchy HITS. U 1 pacienta došlo k rozvoji intolerance okluze při závěrečné aspiraci vyžadující předčasné uvolnění okluze a provázené četnými sprchami MES. Přítomnost nové léze byla potvrzena pomocí CT. U celkem 3 pacientů (5,3%) došlo k rozvoji TIA v postprocedurálním období (6-24hod po výkonu). Všichni tito pacienti byli ošetřováni pomocí filtrem chráněné CAS. U všech 4 pacientů s klinickými příhodami byla postprocedurálně detekována abnormální hodnota S-100B proteinu minimálně v 1 vzorku.

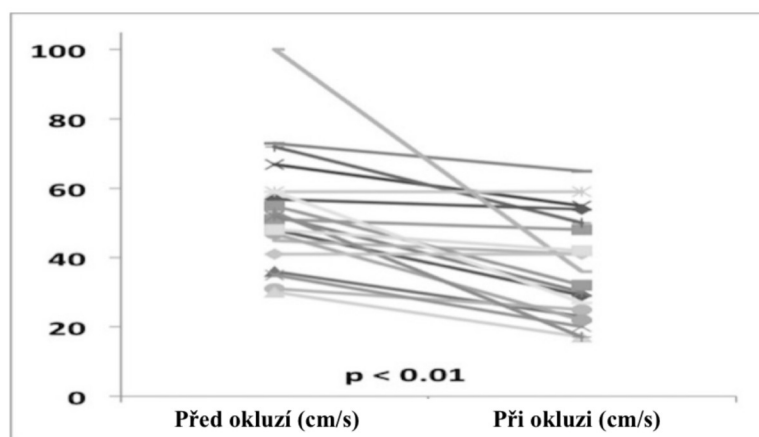
7.2.2 Hodnocení TCD parametrů

Periprocedurální TCD monitorace byla úspěšně dokončena u všech pacientů a Tabulka 11 shrnuje průměrné hodnoty celkových HITS a počtu sprch v průběhu hodnocených fází CAS.

Tab. 11: Průměrné hodnoty celkových HITS a počtů sprch embolizačních signálů v průběhu hodnocených fází CAS

	Implantace stentu: celkový počet HITS	Implantace stentu: sprchy	Postdilatace: celkový počet HITS	Primární postdilatace: sprchy	Ukončení okluze: celkový počet HITS	Ukončení okluze: sprchy
Protekce filtrem	170,8 ± 62,1; rozmezí 75-343	5,4 ± 2,7; rozmezí 0-14	118,5 ± 66,1; rozmezí 35-345	3,5 ± 1,9; rozmezí 0-9	Neprovedeno	Neprovedeno
Protekce okluzí	27,5 ± 28; rozmezí 8-69 (u 4 pacientů)	4 (u 1 pacienta)	9 (u 1 pacienta)	0	91,5 ± 73,8; rozmezí 11-302	3,3 ± 3,1; rozmezí 0-11

V průběhu proximálně chráněných procedur byly u 4 pacientů detekovány HITS během implantace stentu, přičemž pouze u 1 byly detekovány sprchy - toto bylo způsobeno technickou chybou, když došlo v průběhu CAS k distálnímu posunu balonku v ACE přesahujícím za odstup arteria thyroidea superior, čímž došlo v této tepně k reverzi toku a narušení stagnace průtoku v ACI. Následná repozice systému vedla k obnově správné funkce systému. V průběhu postdilatace nebyla detekována jediná sprcha HITS, pouze u 1 pacienta bylo detekováno 9 separátních HITS. Naopak při ukončení okluze byly detekovány sprchy embolů u celkem 15 pacientů (75%). Graf 3 shrnuje změny středních průtokových rychlostí v ipsilaterální ACM v průběhu indukce okluze, přičemž medián bazálního průtoku byl 51,5 cm/s a poklesl na 34 cm/s. Celkem u 4 pacientů došlo k poklesu průtokových rychlostí pod 50%.

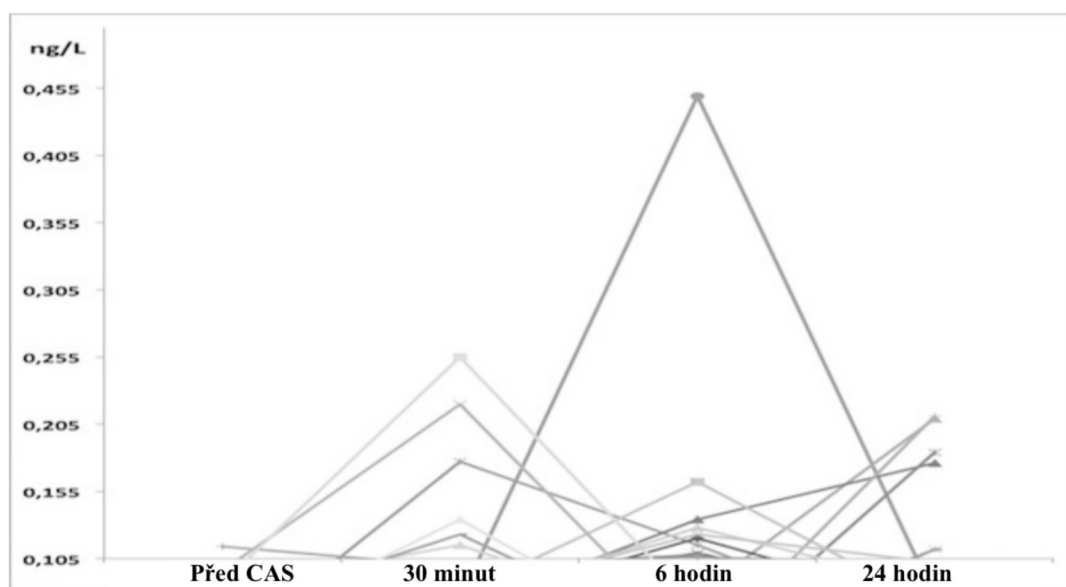


Graf 3: Změny středních průtokových rychlostí během zavádění okluze

V průběhu filtrem chráněného CAS byly detekovány sprchy embolů během implantace stentu i postdilatace ve všech případech kromě 1 procedury. Při srovnávání počtu celkových embolů a sprch embolů v průběhu implantace stentu a postdilatace byl detekován v obou případech významný rozdíl s vyššími hodnotami měřeními v průběhu implantace stentu (p v obou případech $< 0,01$).

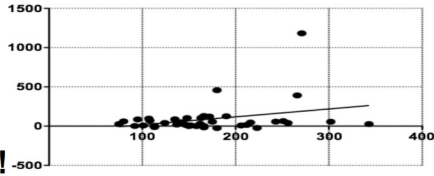
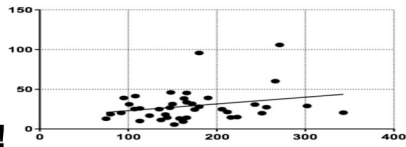
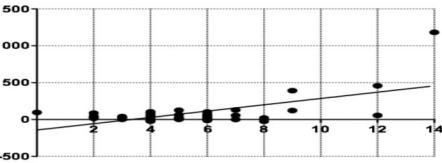
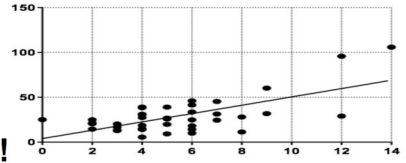
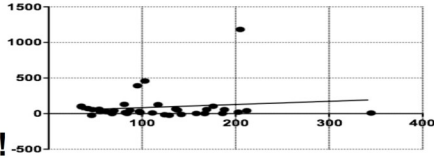
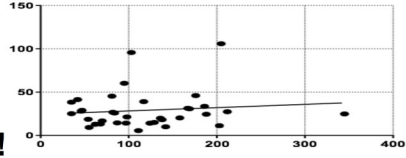
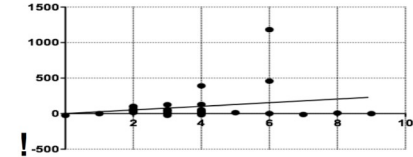
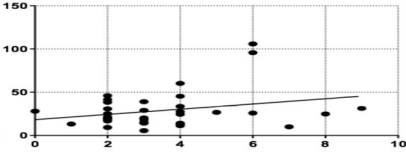
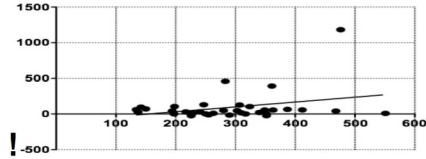
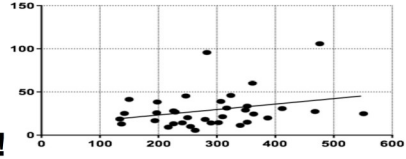
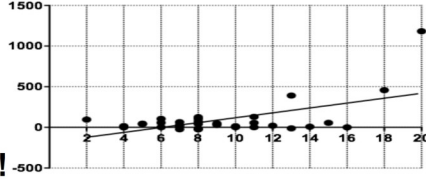
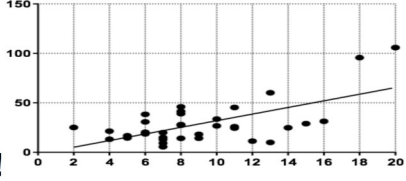
7.2.3 Hodnocení hladin S-100B proteinu

U všech kromě 1 pacientky byly bazální hodnoty v rozmezí stanovené normy. U této konkrétní pacientky (ošetřené pomocí proximálně chráněné protekce s 36% poklesem středních průtokových rychlostí během okluze a s 2 sprchami embolů detekovanými po uvolnění okluze) oscilovaly všechny měřené hodnoty blízko hraniční hodnoty. Celkem byly detekovány abnormální hodnoty S-100B u 18 procedur (30% v obou skupinách), dominantně ve formě separátní pozitivní hodnoty. U celkem 3 pacientů byly detekovány vícečetné abnormální hodnoty. Graf 4 shrnuje distribuci abnormálních hodnot S-100B proteinu.



Graf 4: Distribuce abnormálních hodnot S-100B proteinu

Ve skupině proximálně chráněného CAS byla abnormální hodnota detekována u 3 ze 4 pacientů (75%) s významným ($>50\%$) poklesem středních průtokových rychlostí ve srovnání s pouze 3 ze 16 zbylých pacientů (18,75%) se zachovaným reziduálním tokem ($p = 0,06$). U filtrem chráněných intervencí byly korelovány maximální procentuální vzestupy hladin S-100B a koeficienty variance s celkovými počty HITS stejně jako s počty sprch při implantaci stentu, při primární postdilataci a jejich kombinaci, což je shrnuto v Tabulce 12.

Tab. 12: Korelace TCD a S-100B hodnot		
Osa Y		
Osa X	Maximální procentuální vzestup S-100B oproti bazální hodnotě	S-100B koeficient variance
A) Celkový počet HITS při implantaci stentu	$r = 0,31$ ($p = 0,05$) 	$r = 0,26$ ($p = 0,10$) 
B) Sprchy embolů během implantace stentu	$r = 0,62$ ($p < 0,01$) 	$r = 0,66$ ($p < 0,01$) 
C) Celkový počet HITS při postdilataci	$r = 0,14$ ($p = 0,43$) 	$r = 0,12$ ($p = 0,50$) 
D) Maximální počet sprch při primární postdilataci	$r = 0,23$ ($p = 0,18$) 	$r = 0,27$ ($p = 0,12$) 
A) + C)	$r = 0,31$ ($p = 0,07$) 	$r = 0,29$ ($p = 0,10$) 
B) + D)	$r = 0,57$ ($p < 0,01$) 	$r = 0,63$ ($p < 0,01$) 

Byla pozorována korelace mezi počty sprch v průběhu implantace stentu, zatímco ve vztahu k sprchám v průběhu postdilatace a celkovým počtům HITS nebyly pozorovány významné korelace.

7.3 Soubor 3: Vyšetření přítomnosti a distribuce lipidů v aterosklerotickém plátu karotických tepen pomocí NIRS-IVUS.

7.3.1 Klinické a procedurální charakteristiky

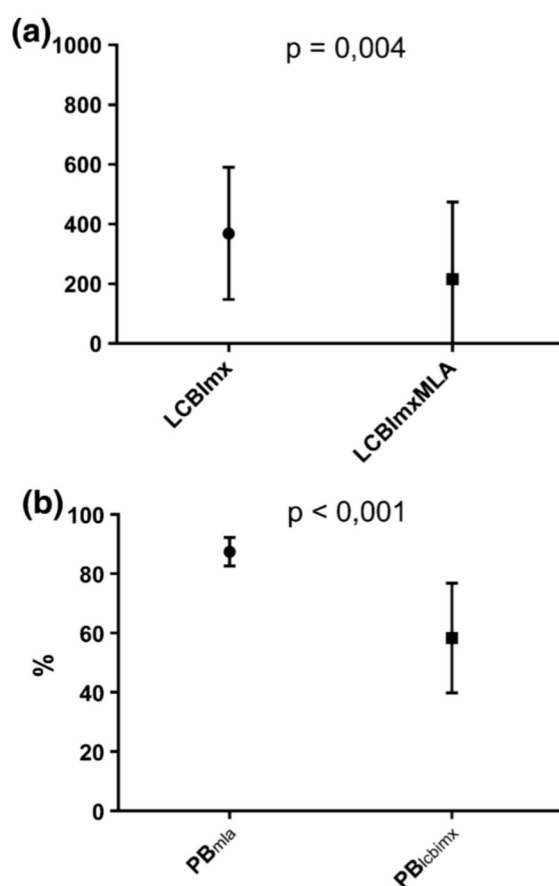
Celkem bylo zařazeno 45 pacientů. V průběhu vyšetření nedošlo k žádné nežádoucí příhodě ve vztahu k použití systému NIRS-IVUS, zejména nebyla pomocí angiografie ani IVUS detekována jakákoliv disekce tepny či formace trombu na katétru. Základní charakteristiky souboru shrnuje tabulka 13.

Tab. 13: Základní charakteristiky NIRS-IVUS souboru

Pohlaví (muži)	28 (62%)
Věk (roky)	66,2 ± 7,5
Symptomy v předchozích 6 měsících	8 (18%)
Aktivní kuřáctví	8 (18%)
Arteriální hypertenze	39 (87%)
Body mass index (kg/m ²)	29,6 ± 3,6
Cholesterol (mmol/l)	4,4 ± 0,9
Kreatinin (μmol/l)	83,3 ± 9,6
Vysoce senzitivní C-reaktivní protein (mg/l)	7,3 ± 9
Diabetes mellitus	18 (36%)
Anamnéza ischemické choroby srdeční	22 (49%)
Statin (před CAS)	34 (76%)
Kyselina acetylsalicylová (před CAS)	36 (80%)
Betablokátor (před CAS)	25 (56%)
Blokáda osy renin-angiotensin (před CAS)	36 (80%)

7.3.2 NIRS-IVUS analýza

NIRS-IVUS analýza byla postprocedurálně provedena u všech vyšetřovaných pacientů. Průměrná hodnota MLA byla $4.33 \pm 1.95 \text{ mm}^2$. V 16 případech (36%) nebylo možné kompletně vizualizovat LEE v případě MLA a v 12 případech (27%) v prostoru nejvyšší hodnoty LCBImx, obvykle z důvodu artefaktů z kalcifikací. Průměrná nejvyšší hodnota LCBImx ($369,1 \pm 221,1$) byla signifikantně vyšší než nejvyšší průměrná hodnota LCBImx v místě MLA ($215,7 \pm 258,9$), $p < 0,01$ (Graf 5a). Pláty s LCBImx >400 byly detekovány celkem v 16 případech (36%), avšak pouze v 7 případech (16%) v místě MLA ($p < 0,01$). Naopak, velikost plátu byla signifikantně vyšší v oblasti MLA ($PB_{\text{MLA}} 87,4 \pm 4,8\%$) oproti velikosti plátu v oblasti nejvyšší hodnoty LCBImx ($PB_{\text{LCBImx}} 58,3 \pm 18,2\%$), $p < 0,01$ (Graf 5b).



Graf 5: Porovnání NIRS - IVUS parametrů. a) Srovnání hodnot LCBImx v místě nejvyšší kumulace lipidů a v místě MLA. b) Srovnání velikosti plátu v oblasti MLA a v místě nejvyšší kumulace lipidů.

Průměrná vzdálenost řezu s nejvyšší hodnotou LCBImx od MLA byla $6,5 \pm 7,7 \text{ mm}$. V 36 případech (80%) byl řez s nejvyšší hodnotou LCBImx lokalizován do 10mm od MLA a v 30 případech (67%) byl lokalizován proximálně od MLA.

8. DISKUZE

Ischemická CMP je druhou nejčastější příčinou úmrtí ve vyspělých zemích a celosvětově nejčastější příčinou invalidity, představuje tedy zásadní medicínský, ale zejména i socioekonomický problém. Její etiologie je různorodá, avšak jednou z hlavních příčin je stenookluzivní postižení karotického řečiště, které se na jejím vzniku podílí v cca 15-20% (Donnan G.A. et al., 2008). Je prokázáno, že obnovou normálního laminárního toku v původně stenotických karotických tepnách dochází k významné redukci rizika manifestace či recidivy CMP (North American Symptomatic Carotid Artery Trial Collaborators, 1991; European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group, 1991; Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study, 1995; Halliday A.W. et al., 1994). Zlatým standardem léčby těchto pacientů je CEA, která spočívá v dočasném přerušení toku v ACI (pomocí svorek optimálně naložených na zdravé úseky tepen), protěti tepny a extrakci aterosklerotických hmot pod vizuelní kontrolou. Existují různé modifikace CEA, které se liší volbou anestezie (celková vs. lokální) a způsobem detekce cerebrální hypoperfuze. Ta může být přístrojová (TCD, evokované potenciály atd.), nejčastěji se však v praxi lze setkat s tím, že pacient v pravidelných intervalech či na verbální pokyn reaguje zmáčknutím nafukovací hračky, kterou drží v ruce kontralaterálně k operované karotické tepně. V případech vyvíjejících se známek hypoperfuze má operátor možnost podvázaný úsek překlenout pomocí tzv. shuntu a někteří operatři dokonce shunt zavádí paušálně. Z výše uvedeného tedy plyne, že CEA by měla být velmi bezpečnou procedurou zejména v rukou zkušeného operátora.

Endovaskulární (či miniinvazivní) alternativou k CEA je CAS, objevující se poprvé v 80 letech, tedy se zpožděním 3 dekad vůči CEA. Zpočátku se u CAS jednalo o technicky velmi omezenou/jednoduchou proceduru, která jen minimálně eliminovala rizika vyplývající z distální embolizace aterosklerotických hmot. Navíc byla vyhrazena pro pacienty, kteří byli příliš riziková podstoupit operační výkon - obvykle pacienti pokročilého věku, s čímž se obvykle pojí komplexní angiografické nálezy. Nelze se tedy divit, že riziko závažných komplikací CAS bylo v této době vysoké (Roubin G.S. et al., 1996) a přispělo k velmi chladnému přístupu k této proceduře, která bez ohledu na zásadní pokrok nadále musí obhajovat svou pozici vůči CEA (Brott T.G. et al., 2010; Rosenfield K. et al., 2016).

Principiálně lze za hlavní slabiny karotických procedur považovat 2 okolnosti: jednak riziko periferních embolizací aterosklerotických hmot a dále komplikace vyplývající z uzavěru karotického řečiště. Pochopení mechanismů, které mohou tyto rizikové body ovlivnit, je zcela zásadní pro další zvyšování bezpečnosti CAS procedury a možnost lépe selektovat pacienty a modifikovat/indi-

vidualizovat průběh procedury. I to může hrát nezanedbatelnou roli v pre- a periprocedurální prevenci komplikací, zejména za předpokladu, že jsou tato data rychle a snadno dostupná. V naší práci jsme se zaměřili na oba dva výše uvedené atributy, a to pomocí vyšetřovacích metod TCD a NIRS-IVUS.

U prvního souboru pacientů, referovaných k CAS pro suspektní významnou aterosklerotickou chorobu karotických tepen, jsme provedli preprocedurální vyšetření CVR pomocí TCD a využili proximální protekci ke sledování hemodynamických změn v cerebrální cirkulaci navozených jednostrannou karotickou okluzí. Proximální protektivní systémy se stále častěji využívají v průběhu CAS. Jejich princip spočívá v přechodném kompletním oblenění toku v intervenované ACI navozeném postupným uzávěrem ACE a ACC, čímž vytváří chráněné prostředí pro manipulaci instrumentariem podobně jako u chirurgického podvazu/clampu. Zásadní odlišností od chirurgického přístupu však je absence možnosti zavést shunt v případě významného poklesu průtoku za okluzí, čímž se ipsilaterální hemisféra stává kompletně závislá na kolaterálním toku. Ačkoliv jsou proximální systémy efektivní v redukci MES v průběhu většiny fází procedury (Montorsi P. et al., 2011), v průběhu okluze může být distální řečiště vystaveno (němé) hypoperfuzi, jež může být dále prohloubena aspirací sloupce krve (prováděné za účelem maximálního odsátí uvolněných fragmentů aterosklerotických plátů) před uvolněním clampu. Navíc, uvolnění okluze bývá i přes prováděnou aspiraci často doprovázeno dodatečnými mikroembolizacemi včetně sprch embolů (Spacek M., Veselka J., 2014). Tato slabina systému by mohla vysvětlovat nejednoznačné výsledky týkající se srovnání efektivity a bezpečnosti distálních a proximálních systémů (Bijuklic K. et al., 2012; De Castro-Afonso L.H. et al., 2013). Schopnost předem identifikovat pacienty v riziku periprocedurální hypoperfuze by mohla zvýšit bezpečnost této procedury.

Cerebrální kolaterální cirkulace je zodpovědná za kompenzaci změn navozených steno-okluzivním postižením karotického řečiště. Willisův okruh je považován za nejdůležitější/primární zdroj kolaterální cirkulace, který je schopen bezprostředně reagovat na akutní změny v karotickém řečišti. Oftalmické tepny jsou považovány za sekundární kolaterální zdroje, jelikož ke svému plnému zapojení vyžadují delší čas. Je prokázáno, že existují významné inter-individuální odlišnosti v kompletnosti Willisova okruhu, přičemž až 10% jedinců má hypoplastickou přední komunikantu a téměř každý čtvrtý jedinec má hypoplastickou alespoň jednu ze zadních komunikant (Iqbal S., 2013). Klinicky využívanou možností vyšetření tolerance karotické okluze je její manuální externí komprese. Tento základní test se využíval u pacientů podstupujících unilaterální resekci karotické tepny v rámci blokových resekcí chirurgie krku. Ačkoliv byl schopen identifikovat pacienty v riziku klinické intolerance (Anzola G.P et al., 2008), není bezpečné jej aplikovat u pacientů se stenooklu-

zivním postižením karotických tepen pro riziko mobilizace fragmentů aterosklerotických plátů a následných cerebrálních embolizací. Nejednoznačné pak jsou závěry studií vyšetřující CVR a hemodynamické změny u pacientů podstupujících CEA (Visser G.H. Et al., 2000; Telman G. et al., 2007). Za jejich hlavní nedostatky je možné považovat: neselektovaný výběr pacientů s uni- i bilaterálním postižením, sledování potřeby zavedení shuntu jako hlavní kritérium intolerance či absence vyšetřování oftalmického toku.

V naší studii jsme se cíleně zaměřili na vyšetření CVR pomocí TCD u konsektivních pacientů referovaných k CAS s důrazem na ozřejnění charakteru toku v oftalmických tepnách. Fearn a kol. (Fearn S.J. et al., 2000) publikovali práci, při které v průběhu CEA hodnotili příspěvek ACE na cerebrální cirkulaci u neselektovaných pacientů s uni- i bilaterálním stenookluzivním postižením karotického řečiště a uzavřeli, že ACE může významně přispívat k cerebrálnímu kolaterálnímu toku. Na druhou stranu Rutgers a kol. (Rutgers D.R. et al., 2000) ve své studii pozorovali, že u pacientů s <80% stenózou ACI nikdy nedocházelo k reverzi toku v oftalmických tepnách. Z našich výsledků vyplývá, že přítomnost reverze oftalmického toku je úměrná komplexnosti karotického postižení a je dominantně přítomna až u pacientů s nejpokročilejším postižením a naopak vzácná u pacientů s unilaterální stenózou. Tento fakt jsme potvrdili pozorováním hemodynamických změn v cerebrální cirkulaci u pacientů s unilaterálním karotickým postižením podstupujících proximálně chráněný CAS. V průběhu zavádění okluze bylo zřejmé, že změny toku vyvolané uzavěrem ACE jsou minimální v porovnání se změnami toku indukovanými kompletní okluzí. Současně se tak potvrzuje, že k zapojení oftalmického řečiště jako kolaterálního zdroje dochází až při selhávání ostatních zdrojů. Stabile a kol. (Stabile E. et al., 2010) v roce 2010 publikovali prvotní zkušenosti s proximálním protektivním systémem u 1300 pacientů (z nichž téměř 13% mělo významné bilaterální karotické postižení) a uzavřeli, že i přes dobrou toleranci systému většinou z nich, téměř u každého pátého došlo ke klinickým známkám intolerance v průběhu aktivní aspirace. V naší práci jsme pozorovali významný (>50%) pokles hodnot průtokových rychlostí oproti bazálním u 6 z 24 pacientů včetně 2 jednotlivců, kteří měli dle preprocedurálního vyšetření zachovanou CVR. Tento fakt může však být vysvětlen i tak, že reziduální tok přes karotickou stenózu (která v obou případech nedosahovala kritické významnosti) mohl být dostačující k zachování CVR a mohl maskovat nedostatečné rezervy v kolaterálním řečišti. Tedy, ačkoliv v praxi snadno dostupné, nelze z tohoto důvodu považovat preprocedurální vyšetření CVR pomocí apnoického testu a vyšetření charakteru oftalmického toku za dostatečné v predikci hemodynamických změn v průběhu karotické okluze a není tudíž vhodné k preprocedurální selekci pacientů. Nutno tudíž zdůraznit, že periprocedurální monitorace průtoku cerebrálními tepnami pomocí TCD je nadále užitečnou metodou, která může operátora bez-

prostředně upozornit na riziko významné hypoperfuze, tudíž by měla být prováděna u pacientů podstupujících proximálně chráněný CAS.

U druhého souboru pacientů podstupujících chráněný CAS jsme sledovali embolizační a hemodynamické parametry v průběhu specifických fází procedury a porovnávali je vůči změnám hladin S-100B proteinu po proceduře. U tohoto souboru jsme zaznamenali několik zajímavých zjištění: Ačkoliv ve většině případů asymptomatické, abnormální hodnoty S-100B proteinu byly detekovány u cca třetiny pacientů. U filtrem chráněných procedur byla pozorována korelace mezi změnami S-100B proteinu a počty sprch embolů v průběhu implantace stentu. U pacientů chráněných proximální okluzí byly detekovány abnormální hodnoty S-100B častěji v případě výraznějších hemodynamických změn v průběhu okluze.

Je nesporné, že riziko CMP v průběhu CAS bylo v průběhu posledních 2 dekád výrazně sníženo, a to s nemalým přispěním zdokonaleného instrumentaria a lepších zkušeností operatérů (Spackek M., Veselka J., 2013). Jelikož četnost klinických příhod je již relativně nízká a pro srovnávací studie vyžaduje rozsáhlé kohorty pacientů (Brott T.G. et al., 2010), pro studijní hodnocení efektivity/bezpečnosti CAS se stále častěji využívá zástupných parametrů, jakými jsou například četnost MES či zobrazení nových ischemických lézí v CNS. Významným zjištěním posledních let získaným pomocí MRI je, že nové (a definitivní) cerebrální léze jsou i přes veškerý pokrok nadále postprocedurálně přítomné, a to v nezanedbatelných procentech případů (Rapp J.H. et al., 2007; Schofer J. et al., 2008; Montorsi P. et al., 2011; De Castro-Afonso L.H. et al., 2013). Protein S-100B je považován za citlivý marker cerebrálního poškození a, na rozdíl od NSE a markerů zánětu, je navíc vysoce specifický pro neurologické postižení a není ovlivněn hemolýzou či podáním heparinu (Sramko M. et al., 2014; Laskowitz D.T. et al., 1998). Navíc, jeho poločas rozpadu je relativně krátký (přibližně 2 hodiny), a tudíž umožňuje diferencovat příhody v čase (Nash D.L. et al., 2008; Shaaban Ali M. et al., 2000). Bylo pozorováno, že u pacientů s významným poškozením CNS následkem kraniotraumat, CMP či srdeční zástavy progresivní zvyšování hodnot S-100B koreluje s nepříznivým klinickým průběhem (Foerch C. et al., 2004). Mimoto, Scarcello a kol. (Scarcello E. et al., 2011) porovnávali hodnoty S-100B a změny na MRI po karotických intervencích a pozorovali úzký vztah s přítomností nových ischemických lézí. V jejich studii měli pacienti s klinicky němou lézí rychlý návrat S-100B k bazálním hodnotám. Naopak pacienti s klinicky manifestní příhodou měli návrat k bazálním hodnotám opožděný či žádný v případě fatální příhody. V naší práci jsme pozorovali převážně separátní abnormální hodnoty S-100B proteinu. Ve třech případech postprocedurální TIA došlo k elevaci v 6-ti hodinovém, 24-hodinovém resp. 6- i 24-hodinovém vzorku. Vysvětlením tohoto pozorování může být modifikace aterosklerotického plátu postupným “doexpan-

dováním” stentu, navíc podpořeno již neúčinnou heparinizací. S tímto souvisí i pozorování autorů provádějících opakovaná postprocedurální vyšetření pomocí MRI (Rapp J.H. et al., 2007; Schofer J. et al., 2008), kteří zdokumentovali, že ve vysokém počtu případů se nové léze objevují až opožděně.

V původních TCD studiích srovnávajících CAS s CEA bylo jasně demonstrováno, že CAS produkuje významně vyšší počty celkových HITS (Spacek M. et al., 2015). Zatímco separovatelné mikroemboly se jevily pravděpodobně neškodné, jejich kumulace v krátkém čase či uvolnění makroembolu (charakteristický doprovodným poklesem toku v ACM) byly jasným podnětem k vývoji protektivních systémů. Distální filtry jsou schopné tyto makroemboly (pravděpodobně tvořené polotekutou hmotou obsahující fragmenty aterosklerotického plátu), které by mohly vést k uzavěru tepny či významnému oblenění toku, vychytávat. Předpokládá se, že dojde k jejich rozmělnění na mikročástice, které jsou protlačeny póry filtru. V našem souboru jsme u filtrem chráněných procedur pozorovali vyšší počty sprch embolizací v průběhu implantace stentu naznačující významnější vliv střížného efektu stratů stentu na modifikaci plátu v porovnání s postdilatací. Mimoto jsme pozorovali korelaci mezi počtem sprch při implantaci stentu a variací hodnot S-100B proteinu detekovaných po výkonu. Toto pozorování by mohlo současně implikovat, že množství sprch detekovaných v průběhu implantace stentu by mohlo být považované za marker vulnerability plátu včetně rizika dodatečných embolizací. Naopak, nepozorovali jsme korelaci mezi počty sprch při postdilataci či mezi celkovými počty HITS a variancí hodnot S-100B. Část pacientů v tomto souboru podstoupila proximálně chráněný CAS. Ze zkušeností z CEA je známo, že významnější snížení průtoku hemisférou navozeném zavedením clampu zvyšuje riziko periprocedurální CMP (Garami Z., Lumsden A.B., 2011). Ve shodě s výše uvedeným jsme u těchto pacientů pozorovali, že v případě významnějších periprocedurálních změn cerebrálního průtoku navozených dočasnou karotickou okluzí byla detekce abnormálních hodnot S-100B častější než u pacientů s dostatečným kolaterálním zásobením.

U třetího souboru pacientů jsme periprocedurálně provedli vyšetření aterosklerotického plátu pomocí metody NIRS-IVUS za účelem zhodnocení přítomnosti a lokalizace lipidového jádra. Hlavním zjištěním bylo, že maximum nahromadění lipidů je častěji lokalizováno mimo oblast nejtěsnější léze, a to převážně směrem proximálním (dvě třetiny), přičemž v cca 80% případů se jednalo o vzdálenost do 10mm od místa nejtěsnější stenózy. I přes rozšiřující se znalosti podstaty vulnerability plátu je management pacientů s významným karotickým postižením v běžné klinické praxi nadále určován angiografickou významností léze s minimálním důrazem na její charakter a složení. Z oblasti koronárního řečiště je známo, že akutní koronární příhody bývají častěji způsobeny ruptu-

rou hemodynamicky nevýznamného aterosklerotického plátu. Současně bylo prokázáno, že přítomnost rozsáhlého lipidového jádra je asociována s vyšším rizikem periprocedurálního AIM u pacientů podstupujících koronární intervence (Raghunathan D. et al., 2011; Goldstein J.A. et al., 2011). V literatuře však dosud chybí informace týkající se korelace přítomnosti a lokalizace lipidového jádra a významnosti aterosklerotické léze v karotických tepnách. Z našich dat vyplývá, že maximum přítomnosti lipidů je lokalizováno mimo oblast nejtěsnější léze. Periprocedurální průkaz přítomnosti rozsáhlého lipidového jádra by, analogicky koronárnímu řečišti, mohl mít zásadní vliv na selekci a další management pacientů včetně úvahy o způsobu terapie s cílem úplně se vyhnout manipulaci s plátem či alespoň maximálně krýt oblast nahromadění lipidů a tím minimalizovat riziko protruze aterosklerotických hmot a tvorby trombů v průběhu a po implantaci stentu. Toto kopírují současné trendy ve vývoji CAS, které se zaměřují na nové designy karotických stentů, mezi něž patří například stenty potažené jemnou síťovinou, která představuje přídatnou bariéru zamezující uvolňování aterosklerotických hmot. Zkušenosti s těmito stenty jsou v tuto chvíli však velice omezené.

9. LIMITY PRÁCE

9.1 Soubor 1:

Limitací práce je relativně malý počet pacientů. Významně vyšší počet pacientů by byl nutný k ověření, zda je možno výsledky generalizovat i na podskupiny s 90-99% a 70-89% stenózou. Vzhledem ke klesajícím počtům pacientů a zpříšňujícím se indikacím k CAS je však nepravděpodobné, že takové studie bude možno dosáhnout jinak než multicentricky.

9.2 Soubor 2:

Limitací práce je relativně malý počet pacientů díky zpříšňujícím se indikacím k CAS a data bude nutné ověřit multicentricky. I přes korelaci s klinickými příhodami a literárními daty, laboratorní hodnoty nebyly korelovány s nálezy nových lézí pomocí zobrazovacích metod (MRI).

9.3 Soubor 3:

Tato práce má několik limitací: Díky nízkým počtům (symptomatických) pacientů nelze hodnotit korelace NIRS-IVUS výsledků a klinických příhod. Zejména díky přítomnosti kalcifikací nebylo možné validně detekovat LEE v místě MLA a místě maximální LCBI v 36% resp. 27% případů. Data nebyla korelována se zlatým standardem morfologického vyšetření - histologií. NIRS-IVUS data byla validována v koronárních tepnách a dosud není oficiálně k dispozici validizace technologie vůči histologickým nálezům ve větších tepnách.

10. ZÁVĚRY

V naší práci jsme se zaměřili na pacienty podstupující CAS. S využitím TCD jsme prokázali, že u pacientů s jednostrannou angiograficky významnou stenózou karotických tepen dochází k reverzi průtoku v oftalmických tepnách za účelem podpory kolaterálního toku do ipsilaterální hemisféry vzácně a pomocí hemodynamického vyšetření jsme ověřili, že příspěvek tohoto potenciálního kolaterálního zdroje je v případě absence kontralaterálního karotického postižení malý a pouze v jednotkách procent. U pacientů s oboustranným postižením karotických tepen je využití tohoto zdroje častější a je pravděpodobně úměrné komplexnosti karotického postižení. Současně jsme poukázali na to, že u pacientů s jednostranným karotickým postižením, kteří podstupují CAS s přechodnou stagnací toku v karotickém řečišti, dochází v ipsilaterální ACM až u čtvrtiny případů k poklesu průtoku pod polovinu bazální hodnoty. Vyšetření CVR pomocí apnoického testu a hodnocení směru toku v oftalmických tepnách však tyto pacienty nedokáže před procedurou spolehlivě selektovat.

S využitím kombinace TCD a hodnocení hladin S-100B proteinu jakožto citlivého markeru poškození CNS se nám podařilo prokázat, že elevace hladin tohoto proteinu postprocedurálně je relativně časté. Pozorovali jsme, že tento jev koreloval s množstvím sprch mikroembolizací uvolněných v průběhu implantace stentu v případě procedur chráněných filtrem. Naopak, nebyla pozorována korelace s celkovým počtem embolů či sprch embolů uvolněných v průběhu postdilatace. U podskupiny pacientů, kteří podstupovali CAS s přechodnou jednostrannou okluzí karotického řečiště, byla častěji pozorována abnormální hodnota S-100B v případě významnějšího přechodného poklesu toku v ipsilaterální ACM (pokles pod 50% bazální hodnoty).

Pomocí novinky ve vyšetření karotických tepen - metody kombinující IVUS a NIRS - se nám podařilo zjistit, že nejvyšší kumulace lipidů v aterosklerotickém plátu nebývá přítomna v místě nejtěsnější stenózy, ale častěji proximálně od ní do vzdálenosti do 10mm.

11. SEZNAM OBRÁZKŮ, TABULEK A GRAFŮ

11.1 Seznam obrázků

- Obr. 1: CT angiografie koronární a karotické tepny
- Obr. 2: Karotická ultrasonografie
- Obr. 3: IVUS zobrazení příčného řezu tepnou s aterosklerotickým plátem
- Obr. 4: IVUS-virtuální histologie
- Obr. 5: OCT příčný řez koronární tepnou
- Obr. 6: Schematické znázornění základních designů karotických stentů
- Obr. 7: Schematické znázornění “zalomení” tortuozní tepny rigidním stentem
- Obr. 8: Schematický přehled typů CAS protekcí
- Obr. 9: Zobrazení NIRS informací pomocí “chemogramu”
- Obr. 10: Příklad základního TCD zobrazení
- Obr. 11: Příklad TCD monitorace se záchytem mikroembolizačního signálu
- Obr. 12: TCD záznam postdilatace karotického stentu
- Obr. 13: Schematické znázornění Willisova okruhu
- Obr. 14: Spektrální křivky vzestupu průtokových rychlostí po intervenci u pacienta v riziku hyperperfuzního syndromu
- Obr. 15: Příklad hemodynamických změn detekovaných pomocí TCD během apnoického testu
- Obr. 16: Příklad NIRS-IVUS hodnocení
- Obr. 17: Spektrální křivka změn rychlostí toku v ACM během zavádění okluze.

11.2 Seznam tabulek

- Tab. 1: Klasifikace karotického plátu na základ Haunsfieldových jednotek (HU)
- Tab. 2: Srovnání základních OCT a IVUS parametrů
- Tab. 3: Anatomická/morfologická kritéria zvýšeného rizika karotických intervencí
- Tab. 4: Demografická kritéria zvýšeného rizika karotických intervencí
- Tab. 5: Možnosti využití TCD
- Tab. 6: Akustická okna pro TCD vyšetření
- Tab. 7: Popisná charakteristika souboru pacientů

Tab. 8: Charakteristika oftalmického toku a BHI hodnoty u pacientů s bilaterálním významným karotickým postižením (vyjma okluze).

Tab. 9: Charakteristika oftalmického toku a BHI hodnoty u pacientů s bilaterálním významným karotickým postižením (okluze kontralaterálně k významné lézi)

Tab. 10: Klinické a anatomické charakteristiky pacientů

Tab. 11: Průměrné hodnoty celkových HITS a počtů sprch embolizačních signálů v průběhu hodnocených fází CAS

Tab. 12: Korelace TCD a S-100B hodnot

Tab. 13: Základní charakteristiky NIRS-IVUS souboru

11.3 Seznam grafů

Graf 1: Srovnání BHI hodnot CVR u studijních a kontrolních pacientů

Graf 2: Změny středních průtokových rychlostí během zavádění okluze

Graf 3: Změny středních průtokových rychlostí během zavádění okluze

Graf 4: Distribuce abnormálních hodnot S-100B proteinu

Graf 5: Porovnání NIRS - IVUS parametrů

12. LITERATURA

Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982;57(6):769-74.

Ackerstaff RG, Suttorp MJ, van den Berg JC, et al. Prediction of early cerebral outcome by transcranial Doppler monitoring in carotid bifurcation angioplasty and stenting. *J Vasc Surg* 2005;41(4):618-24.

Alexandrov AV: The role of ultrasound in the management of cerebrovascular disease. In: *Introduction to Vascular Ultrasonography*. Fifth edition. WJ ZWIEBEL, JS PELLERITO (eds), Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005, pp 107-32.

Alpers BJ, Berry RG, Paddison RM. Anatomical studies of the circle of Willis in normal brain. *Arch Neurol Psychiat* 1959;81(4):409-18

Andersson J, Libby P, Hansson GK. Adaptive immunity and atherosclerosis. *Clin Immunol* 2010;134(1):33-46.

Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, et al.. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991;83(1):356-62.

Anzola GP, Limoni P, Cavrini G. Predictors of carotid clamping intolerance during endarterectomy that would be wise to apply to stenting procedures. *Cerebrovasc Dis* 2008;26(5):494-501.

Asakura F, Kawaguchi K, Sakaida H, et al. Diffusion-weighted MR imaging in carotid angioplasty and stenting with protection by the reversed carotid arterial flow. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27(4):753-8.

Bago-Rozankovic P, Lovrencic-Huzian A, Strineka M, et al. Assessment of breath holding index during orthostasis. *Acta Clin Croat* 2009;48(3):299-304.

Barret KM, Ackerman RH, Gahn G, et al. Basilar and middle cerebral artery reserve: a comparative study using transcranial doppler and breath-holding techniques. *Stroke* 2001;32(12): 2793-6.

Benichou H, Bergeron P. Carotid angioplasty and stenting: Will periprocedural transcranial Doppler monitoring be important? *J Endovasc Surg* 1996;3(2):217-23.

Bijuklic K, Wandler A, Hazizi F, et al. The PROFI Study (Prevention of Cerebral Embolization by Proximal Balloon Occlusion Compared to Filter Protection During Carotid Artery Stenting): a prospective randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(15):1383-9.

Bosiers M, de Donato G, Deloose K, et al. Does free cell area influence the outcome in carotid artery stenting? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33(2):135-41.

Braunwald E. Noninvasive detection of vulnerable coronary plaques. Locking the barn door before the horse is stolen. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(1):58-9.

Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010;363:11-23.

Brozici M, van der Zwan A, Hillen B. Anatomy and functionality of leptomeningeal anastomoses: a review. *Stroke* 2003;34(11):2750-62.

Brugaletta S, Garcia-Garcia HM, Serruys PW. Perspective on the use of true vessel characterization imaging in interventional cardiology clinical practice. *Interv Cardiol* 2012;7:17-20.

Bryant MF. Anatomic considerations in carotid endarterectomy. *Surg Clin North Am* 1974; 54(6): 1291-96.

Caplan JD, Waxman S, Nesto RW, et al. Near-infrared spectroscopy for the detection of vulnerable coronary artery plaques. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(8 Suppl):C92-6.

Caplan LR, Hennerici M. Impaired clearance of emboli (washout) is an important link between hypoperfusion, embolism, and ischemic stroke. *Arch Neurol* 1998;55(11):1475-82.

Chu B, Kampschulte A, Ferguson MS, et al. Hemorrhage in the atherosclerotic carotid plaque: a high resolution MRI study. *Stroke* 2004;35(5):1079-84.

Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al.; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24(11):987-1003.

Coronary artery surgery study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. *Circulation* 1983;68(5):939-50.

De Castro-Afonso LH, Abud LG, Rolo JG, et al. Flow reversal versus filter protection: a pilot carotid artery stenting randomized trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2013;6(5):552-559.

DeBakey ME. Carotid endarterectomy revisited. *J Endovasc Surg* 1996;3(1):4.

Demarco JK, Ota H, Underhill HR, et al. MR carotid plaque imaging and contrast-enhanced MR angiography identifies lesions associated with recent ipsilateral thromboembolic symptoms: an in vivo study at 3T. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31(8):1395-402.

Doblar DD, Plyushcheva NV, Jordan W, et al. Predicting the effect of carotid artery occlusion during carotid endarterectomy: comparing transcranial doppler measurements and cerebral angiography. *Stroke* 1998;29(10):2038-42.

Donnan GA, Fisher M, Macleod M, et al. *Stroke*. *Lancet* 2008;371(9624):1612-13.

Eastcott HH, Pickering GW, Rob CG. Reconstruction of internal carotid artery in a patient with intermittent attacks of hemiplegia. *Lancet* 1954;267(6846):994-6.

Ehara S, Kobayashi Y, Yoshiama M, et al. Spotty calcification typifies the culprit plaque in patients with acute myocardial infarction: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 2004;110(22):3424-9.

Eliasziw M, Steriler JY, Fox AJ, et al. Significance of plaque ulceration in symptomatic patients with high grade carotid stenosis: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *Stroke* 1994;25(2):304-8.

European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet* 1991;337(8752):1235-43.

Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;273(18):1421-8.

Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92(6):657-71.

Fard AM, Vacas-Jacques P, Hamidi E, et al. Optical coherence tomography - near-infrared spectroscopy system and catheter for intravascular imaging. *Opt Express* 2013;21(25):30849-58.

Favre JP, Nourissat A, Duprey A, et al.; Association Universitaire de Recherche en Chirurgie Vasculaire. Endovascular treatment for carotid artery stenosis after neck irradiation. *J Vasc Surg* 2008;48(4):852-8.

Fearn SJ, Picton AJ, Mortimer AJ, et al. The contribution of the external carotid artery to cerebral perfusion in carotid disease. *J Vasc Surg* 2000;31(5):989-93.

Foerch C, Otto B, Singer OC, et al. Serum S100B predicts a malignant course of infarction in patients with acute middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2004;35(9):2160-2164.

Fujimoto S, Hartung D, Ohshima S, et al. Molecular imaging of matrix metalloproteinase in atherosclerotic lesions. Resolution with dietary modification and statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(23):1847-57.

Garami Z, Lumsden AB. Intra-operative TCD Monitoring. In: *Cerebrovascular Ultrasound in Stroke Prevention and Treatment*. Second Edition. AV ALEXANDROV (ed.), Wiley-Blackwell Publishing, Oxford, UK, 2011, pp 214-27.

- Gardner CM, Tan H, Hull EL, et al. Detection of lipid core coronary plaques in autopsy specimens with a novel catheter-based near-infrared spectroscopy system. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1(15):638-48.
- Geroulakos G, Ramaswani G, Nicolaides A, et al. Characterization of symptomatic and asymptomatic carotid plaques using high resolution real time ultrasound. *Br J Surg* 1993;80(10):1274-7.
- Gomez CR, Brass LM, Tegeler CH, et al. The transcranial Doppler standardization project. *J Neuroimaging* 1993;3(3):190-2.
- Goldstein JA, Maini B, Dixon SR, et al. Detection of lipid-core plaques by intracoronary near-infrared spectroscopy identifies high risk of periprocedural myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4(5):429-37.
- Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352(16):1685-95.
- Halliday AW, Thomas D, Mansfield A. The Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST). Rationale and design. Steering Committee. *Eur J Vasc Surg* 1994;8(6):703-10.
- Hans SS, Shah S, Hans B. Carotid endarterectomy for high plaques. *Am J Surg* 1989;157(4):431-4.
- Harrod-Kim P, Kadkhodayan Y, Derdeyn CP, et al. Outcomes of carotid angioplasty and stenting for radiation-associated stenosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26(7):1781-8.
- Hatsukami TS, Ross R, Polissar NL, et al. Visualization of fibrous cap thickness and rupture in human atherosclerotic carotid plaque in vivo with high-resolution magnetic resonance imaging. *Circulation* 2000;102(9):959-64.
- Hattori K, Ozaki Y, Ismail TF, et al. Impact of statin therapy on plaque characteristics as assessed by serial OCT, greyscale and integrated backscatter-IVUS. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5(2):169-77.

Hetzel A, von Reutern GM, Wernz MG, et al. The carotid compression test for therapeutic occlusion of the internal carotid artery. *Cerebrovasc Dis* 2000;10(3):194-9.

Hoksbergen AW, Fulesdi B, Legemate DA, et al. Collateral configuration of the circle of Willis: Transcranial color-coded duplex ultrasonography and comparison with postmortem anatomy. *Stroke* 2003;31(6):1346-51.

Hoffman U, Moselewski F, Nieman K, et al. Noninvasive assessment of plaque morphology and composition in culprit and stable lesions in acute coronary syndrome and stable lesions in stable angina by multi detector computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(8):1655-62.

Humphries SE. Guidelines for the identification and management of patients with familial hypercholesterolemia (FH): are we coming to a consensus? *Atheroscler Suppl* 2011;12(2):217-20.

Iqbal S. A comprehensive study of the anatomical variations of the circle of willis in adult brains. *J Clin Diagn Res* 2013;7(11):2423-7.

Jansen C, Sprengers AM, Moll FL, et al. Prediction of intracerebral haemorrhage after carotid endarterectomy by clinical criteria and intraoperative transcranial Doppler monitoring: results of 233 operations. *Eur J Vasc Surg* 1994;8(2):220-5.

Jimenez-Caballero PE, Segura T. Normal values of cerebral vasomotor reactivity using the breath-holding test. *Rev Neurol* 2006;43(10):598-602.

Jordan WD Jr, Voellinger DC, Doblar DD, et al. Microemboli detected by transcranial Doppler monitoring in patients during carotid angioplasty versus carotid endarterectomy. *Cardiovasc Surg* 1999;7(1):33-38.

Kang S, Mintz GS, Pu J, et al. Combined IVUS and NIRS detection of fibroatheromas: histopathological validation in human coronary arteries. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8(2):184-94.

Kato K, Yonetsu K, Kim SJ, et al. Comparison of nonculprit coronary plaque characteristics between patients with and without diabetes: a 3-vessel optical coherence tomography study. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5(11):1150-8.

Kini AS, Baber U, Kovacic JC, et al. Changes in plaque lipid content after short-term intensive versus standard statin therapy: the YELLOW trial (reduction in yellow plaque by aggressive lipid-lowering therapy). *J Am Coll Cardiol* 2013;62(1):21-9.

Kotani J, Mintz GS, Castagna MT, et al. Intravascular ultrasound analysis of infarct-related and non-infarct related arteries in patients who presented with an acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;107(23):2889-93.

Laskowitz DT, Grocott H, Hsia A, et al. Serum markers of cerebral ischemia. *Stroke Cerebrovasc Dis* 1998;7(4):234-41.

Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32(9):2045-51.

Libby P. Mechanisms of the acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med* 2013;368(21):2004-13.

Liebeskind DS. Collateral circulation. *Stroke* 2003;34(9):2279-84.

Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121(7):948-54.

Madder RD, Goldstein JA, Madden SP, et al. Detection by near-infrared spectroscopy of large lipid core plaques at culprit sites in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6(8):838-46.

Madder RD, Smith JL, Dixon SR, et al. Composite of target lesions by near-infrared spectroscopy in patients with acute coronary syndrome versus stable angina. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5(1):55-61.

Markus HS, Harrison MJ. Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke* 1992;23(5):668-73.

Markus HS, King A, Shipley M, et al. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2010;9(7):663-71.

Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 2006;355(16):1660-71.

Mathias K. Perkutane transluminale Katheterbehandlung supraaortaler Arterienobstruktionen. *Angiology* 1981;3(1):47-50.

Mathur A, Dorros G, Iyer SS, et al. Palmaz stent compression in patients following carotid artery stenting. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1997;41(2):137-40.

McPherson JA, Maehara A, Weisz G, et al. Residual plaque burden in patients with acute coronary syndromes after successful percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovas Imaging* 2012;5(3):S95-S105.

Mehta SK, McCary JR, Frutkin AD, et al. Intravascular ultrasound radiofrequency analysis of coronary atherosclerosis: an emerging technology for the assessment of vulnerable plaque. *Eur Heart J* 2007;28(11):1283-8.

Meyers PM, Higashida RT, Phatouros CC, et al. Cerebral hyperperfusion syndrome after percutaneous transluminal stenting of the craniocervical arteries. *Neurosurgery* 2000;47(2):335-43.

Millon A, Boussel L, Brevet M, et al. Clinical and histological significance of gadolinium enhancement in carotid atherosclerotic plaque. *Stroke* 2012;43(11):3023-8.

Moehring MA, Spencer MP. Power M-mode transcranial Doppler ultrasound and simultaneous single gate spectrogram. *Ultrasound Med Biol* 2002;28(1):49-57.

- Montorsi P, Caputi L, Galli S, et al. Microembolization during carotid artery stenting in patients with high-risk, lipid-rich plaque. A randomized trial of proximal versus distal cerebral protection. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(16):1656-63.
- Moreno PR, Purushothaman KR, Fuster V, et al. Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerotic lesions of human aorta. Implications for plaque vulnerability. *Circulation* 2004;110(14):2032-8.
- Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, et al. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(1):49-57.
- Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation* 1989;79(4):733-43.
- Nair A, Kuban BD, Tuzcu EM, et al. Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation* 2002;106(1):2200-6.
- Nash DL, Bellolio MF, Stead LG. S100 as a marker of acute brain ischemia: a systematic review. *Neurocrit Care* 2008;8(2):301-7.
- Nasu K, Tsuchikane E, Katoh O, et al. Accuracy of in vivo coronary plaque morphology assessment: a validation study of in vivo virtual histology compared with in vitro histopathology. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(12):2405-12.
- North American Symptomatic Carotid Artery Trial Collaborators, Barnett HJM, Taylor DW, Haynes RB, et al. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325(7):445-53.
- Oemrawsingh RM, Cheng JM, García-García HM, et al. Near-infrared spectroscopy predicts cardiovascular outcome in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(23):2510-8.

Orlandi G, Fanucchi S, Gallerini S, et al. Impaired clearance of microemboli and cerebrovascular symptoms during carotid stenting procedures. *Arch Neurol* 2005;62(8):1208-11.

Ouhlos M, Flach HZ, de Weert TT, et al. Carotid plaque composition and cerebral infarction: MR imaging study. *Am J Neuroradiol* 2005;26(5):1044-9.

Ouriel K, Shortell CK, Illig KA, et al. Intracerebral hemorrhage after carotid endarterectomy: incidence, contribution to neurologic morbidity, and predictive factors. *J Vasc Surg* 1999;29(1):82-7.

Portela LV, Tort AB, Schaf DV, et al. The serum S100B concentration is age dependent. *Clin Chem* 2002;48(6 Pt 1):950-2.

Puri R, Nissen SE, Libby P, et al. C-reactive protein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels, associate with coronary atheroma regression and cardiovascular events following maximally intensive statin therapy. *Circulation* 2013;128(22):2395-403.

Raghunathan D, Abdel-Karim AR, Papayannis AC, et al. Relation between the presence and extent of coronary lipid core plaques detected by near-infrared spectroscopy with postpercutaneous coronary intervention myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2011;107(11):1613–18.

Rapp JH, Wakil L, Sawhney R, et al. Subclinical embolization after carotid artery stenting: New lesions on diffusion-weighted magnetic resonance imaging occur postprocedure. *J Vasc Surg* 2007;45(5):867-74.

Rathore S, Tereshima M, Matsuo H, et al. Association of coronary plaque composition and arterial remodelling: a optical coherence study. *Atherosclerosis* 2012;221(2):405-15.

Ringelstein EB, Van Eyck S, Mertens I. Evaluation of cerebral vasomotor reactivity by various vasodilating stimuli: comparison of CO₂ to acetazolamide. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992;12(1):162-168.

Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H, et al. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006;368(9543):1239-1247.

Romero JR, Pikula A, Nguyen TN, et al. Cerebral collateral circulation in carotid artery disease. *Curr Cardiol Rev* 2009;5(4):279-88.

Rosenfield K, Matsumura JS, Chaturvedi S, et al.; ACT I Investigators. Randomized trial of stent versus surgery for asymptomatic carotid stenosis. *N Engl J Med* 2016;374(11):1011-20.

Roubin GS, Iyer S, Halkin A, et al. Realizing the potential of carotid artery stenting. Proposed paradigms for patient selection and procedural technique. *Circulation* 2006;113(16):2021-30.

Roubin GS, Yadav S, Iyer SS, et al. Carotid stent supported angioplasty: a neurovascular intervention to prevent stroke. *Am J Cardiol* 1996;78(3A):8-12.

Rutgers DR, Klijn CJ, Kapelle LJ, et al. A longitudinal study of collateral flow patterns in the circle of Willis and the ophthalmic artery in patients with a symptomatic internal carotid artery occlusion. *Stroke* 2000;31(8):1913-20.

Sanon S, Dao T, Sanon VP, et al. Imaging of vulnerable plaques using near-infrared spectroscopy for risk stratification of atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2013;15(2):304.

Scarcello E, Morrone F, Piro P, et al. Protein S-100B as Biochemical Marker of Brain Ischemic Damage After Treatment of Carotid Stenosis. *Ann Vasc Surg* 2011;25(7):975-78.

Schillinger M, Dick P, Wiest G, et al. Covered versus bare self-expanding stents for endovascular treatment of carotid artery stenosis: a stopped randomized trial. *J Endovasc Ther* 2006;13(3):312-9.

Schillinger M, Gschwendtner M, Reimers B, et al. Does Carotid Stent Cell Design Matter? *Stroke* 2008;39(3):905-9.

Schofer J, Arendt M, Tübler T, et al. Late cerebral embolization after emboli-protected carotid artery stenting assessed by sequential diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1(5):571-7.

Setacci C, Chisci E, Setacci F, et al. Siena carotid artery stenting score: a risk modelling study for individual patients. *Stroke* 2010;41(6):1259-65.

Shaaban Ali M, Harmer M, Vaughan R. Serum S100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2000;85(2):287-98.

Silvestrini M, Vernieri F, Pasqualetti P, et al. Impaired cerebral vasoreactivity and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 2000;283(16):2122-7.

Skalen K, Gustafsson M, Rydberg EK, et al. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature* 2002;417(6890):750-4.

Spacek M, Sorrell VL, Veselka J. Transcranial Doppler Ultrasound in the Current Era of Carotid Artery Stenting. *Ultraschall Med* 2015;36(4):337-341.

Spacek M, Veselka J. Bovine arch. *Arch Med Sci* 2012;8(1):166-7.

Spacek M, Veselka J. Carotid artery stenting - current status of the procedure. *Arch Med Sci* 2013; 9(6):1028-1034.

Spacek M, Veselka J. Microembolization following balloon deflation during proximally protected carotid artery stenting - a potential focus of procedure improvement? *Catheter Cardiovasc Interv* 2014;83(7):1185-6.

Spacek M, Zimolova P, Veselka J. Carotid artery stenting without post-dilation. *J Interv Cardiol* 2012;25(2):190-6.

Sramko M, Peichl P, Wichterle D, et al. A novel biomarker-based approach for the detection of asymptomatic brain injury during catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014;25(4):349-54.

Stabile E, Salemme L, Sorropago G, et al. Proximal endovascular occlusion for carotid artery stenosing: results from a prospective registry of 1,300 patients. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(16):1661-7.

Staub D, Partovi S, Schinkel AF, et al. Correlation of carotid artery atherosclerotic lesion echogenicity and severity at standard US with intraplaque neovascularization detected at contrast enhanced US. *Radiology* 2011;258(2):618-26.

Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al.; PROSPECT Investigators. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364(21):226-35.

Tahata N, Kai H, Ishibashi M, et al. Simvastatin attenuates plaque inflammation. Evaluation by fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(9):1825-31.

Tawakol A, Migrino RQ, Bashian GG, et al. In vivo 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging provides a non-invasive measure of carotid plaque inflammation in patients. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(9):1818-24.

Tearney GJ, Yabushita H, Houser SL, et al. Quantification of macrophages content in atherosclerotic plaques by optical coherence tomography. *Circulation* 2003;107(1):113-9.

Telman G, Kouperberg E, Nitecki S, et al. Preoperative cerebral hemodynamics and shunting during carotid endarterectomy in patients with severe unilateral carotid stenosis. *J Clin Ultrasound* 2007;35(9):498-503.

Theron JG, Payelle GG, Coskun O, et al. Carotid artery stenosis: treatment with protected balloon angioplasty and stent placement. *Radiology* 1996;201(3):627-37.

- Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al.; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360(3):213-24.
- Tsutsumi M, Kodama T, Aikawa H, et al. Fragmentation of calcified plaque after carotid artery stenting in heavily calcified circumferential stenosis. *Neuroradiology* 2010;52(9):831-6.
- Vergallo R, Ren X, Yonetsu T, et al. Pancoronary plaque vulnerability in patients with acute coronary syndrome and ruptured culprit plaque: A 3-vessel optical coherence tomography study. *Am Heart J* 2014;167(1):59-67.
- Vernieri F, Pasqualetti P, Passarelli F, et al. Outcome of carotid artery occlusion is predicted by cerebrovascular reactivity. *Stroke* 1999;30(3):593-8.
- Veselka J, Cerna D, Zimolova P, et al. Thirty-day outcomes of direct carotid artery stenting with cerebral protection in high-risk patients. *Circ J* 2007;71(9):1468-72.
- Virmani R, Burke AP, Farb A, et al. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(8 Suppl):C13-18.
- Visser GH, Wieneke GH, van Huffelen AC, et al. The use of preoperative transcranial Doppler variables to predict which patients do not need a shunt during carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;19(3):226-32.
- Vitek JJ, Roubin GS, Al-Mubarek N, et al. Carotid artery stenting: technical considerations. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21(9):1736-43.
- Waxman S, Dixon SR, L'Allier P, et al. In vivo validation of a catheter based near-infrared spectroscopy system for detection of lipid core coronary plaques: initial results of the SPECTACL study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2(7):858-68.

de Weert TT, Ouhlos M, Meijering E, et al. In vivo characterization and quantification of atherosclerotic carotid plaque components with multi detector computed tomography and histopathological correlation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26(10):2366-72.

Yamagishi M, Tereshima M, Awano K, et al. Morphology of vulnerable coronary plaque: insights from follow-up of patients examined by intravascular ultrasound before an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(1):106-11.

Zavoreo I, Demarin V. Breath holding index in the evaluation of cerebral vasoreactivity. *Acta Clin Croat* 2004;43(1):15-19.

13. PŘEHLED PUBLIKOVANÝCH PRACÍ

13.1 Publikace související s disertační prací

Spacek M, Veselka J. Carotid artery stenting - the current status of the procedure. Arch Med Sci 2013;9(6):1028-34. (IF: 1,89)

Spacek M, Veselka J. Microembolization following balloon deflation during proximally protected carotid artery stenting - a potential focus of procedure improvement? Catheter Cardiovasc Interv 2014 Jun 1;83(7):1185-1186. (IF: 2,107)

Spacek M, Sorrell VL, Veselka J. Transcranial Doppler ultrasound in the current era of carotid artery stenting. Ultrashall Med 2015;36(4):337-341. (IF: 4,924)

Stechovsky C, Hajek P, Horvath M, **Spacek M**, Veselka J. Near-infrared spectroscopy combined with intravascular ultrasound in carotid arteries. Int J Cardiovascular Imaging 2016;32:181-8. (IF: 1,896)

Spacek M, Stechovsky C, Horvath M, Hajek P, Zimolova P, Veselka J. Evaluation of cerebrovascular reserve in patients undergoing carotid artery stenting and its usefulness in predicting significant hemodynamic changes during temporary carotid occlusion. Physical Res 2016;65(1):71-9. (IF: 1,461)

Horvath M, Hajek P, Stechovsky C, Honek J, **Spacek M**, Veselka J. The Role of Near-Infrared Spectroscopy in the Detection of Vulnerable Atherosclerotic Plaques: State of the Art. Arch Med Sci 2016;12:1308-1316. (IF: 1,969)

Horvath M, Hajek P, Muller JE, Honek J, Stechovsky C, **Spacek M**, Veselka J. First-in-Man Near-Infrared Spectroscopy Proof of Lipid-Core Embolization During Carotid Artery Stenting (letter). Arch Med Sci 2016;12:915-8. (IF: 1,969)

Spacek M, Zemanek D, Hutyra M, Sluka M, Taborsky M. Vulnerable atherosclerotic plaque - a review of current concepts and advanced imaging. Biomed Pap Med univ Palacky Olomouc Czech Repub 2018;162(1):10-17.

(IF: 1,113)

Spacek M, Veselka J. The Paramount Role of the Anterior Communicating Artery in the Collateral Cerebral Circulation. Int J Angiol 2015;24(3):236-40.

Spacek M, Stechovsky C, Horvath M, Hajek P, Veselka J. Predicting Hemodynamic Changes of Cerebral Blood Flow during Temporary Carotid Occlusion: A Review of Current Knowledge with Implication for Carotid Artery Stenting. Int J Angiol 2015;24(3):210-214.

Spacek M, Veselka J. Carotid Artery Stenting-Historical Context, Trends, and Innovations. Int J Angiol 2015;24(3):205-209.

Spacek M, Veselka J. Invazivní léčba karotických stenóz a možnosti její optimalizace transkraniální dopplerovskou ultrasonografií. Kardiolog Rev Int Med 2014;16:10-14.

Spacek M, Veselka J. Carotid artery stenting - history, trends and innovations. Vnitr Lek 2014;60:1072-1075.

Spacek M. Vyšetření cerebrovaskulární rezervy u asymptomatických pacientů s významnou stenózou vnitřní karotické tepny. Kardiolog Rev Int Med 2015;17:11-14.

13.2 Ostatní publikace

Spacek M, Martinkovicova L, Zimolova P, Veselka J. Mid-term outcomes of carotid artery stenting in patients with angiographic string sign. Catheter Cardiovasc Interv 2012 Jan 1;79(1):174-9.

(IF: 2,398)

Spacek M, Zimolova P, Veselka J. Carotid Artery Stenting Without Post-Dilation. J Interv Cardiol 2012 Apr;25(2):190-6. (IF: 1,500)

Spacek M, Veselka J. Bovine Arch. Arch Med Sci 2012 Feb 29;8(1):166-7. (IF: 1.067)

Spacek M, Zimolova P, Veselka J. Takayasu arteritis: use of drug-eluting stent & balloon to treat recurring carotid restenosis. J Invasive Cardiol 2012;24:E190-2. (IF: 1,841)

Veselka J, Zimolova P, **Spacek M**, Hajek P, Maly M, Tomasov P, Martinkovicova L, Zemanek D. Comparison of carotid artery stenting in patients with single versus bilateral carotid artery disease and factors affecting midterm outcome. Ann Vasc Surg 2011;25:796-804. (IF: 1,035)

Veselka J, Zimolova P, Martinkovicova L, Tomasov P, Hajek P, Maly M, **Spacek M**, Zemanek D, Tesar D. Comparison of mid-term outcomes of carotid artery stenting for moderate versus critical stenosis. Arch Med Sci 2012;8(1):75-80. (IF: 1.067)

Spacek M, Zemanek D, Tomasov P, Veselka J. Early opening of dormant septal collaterals during alcohol septal ablation: a possible hazard of remote necrosis. Can J Cardiol 2013 Nov;29(11):1531.e5-7. (IF: 3,94)

Veselka J, **Spacek M**, Homolova I, Zimolova P. Obesity paradox in female patients after stent implantation for carotid artery disease. Int J Cardiol 2014;172(3):600-601. (IF: 4,036)

Spacek M, Fiedler J, Suchanek V, Veselka J. Echocardiographic detection of myocardial crypts in hypertrophic cardiomyopathy: a first report in phenotype positive patient. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2014;15(10):1180. (IF: 4,105)

Veselka J, **Spacek M**, Hajek P, Horvath M, Stechovsky C, Zimolova P. Impact of single versus double vessel carotid artery disease on long-term survival in patients treated with carotid stenting. Int J Cardiol 2014;176:1299-1300. (IF: 4,036)

Stechovsky C, Hajek P, Horvath M, **Spacek M**, Veselka J. Composition of carotid artery stenosis and restenosis: a series of patients assessed with intravascular ultrasound and near-infrared spectroscopy. Int J Cardiol 2016;207:64-6 (IF: 6,189)

Veselka J, **Spacek M**, Horvath M, Stechovsky C, Homolova I, Zimolova P, Hajek P. Impact of co-existing multivessel coronary artery disease on short-term outcomes and long-term survival of patients treated with carotid stenting. Arch Med Sci 2016;12:760-765. (IF: 1,969)

DISCHARGE Trial Group. Computed tomography versus invasive angiography: design and methods of the pragmatic randomised multicentre DISCHARGE trial. Eur Radiol 2017;27:2957-2968. (IF: 3,967)

Spacek M, Veselka J. Claudication pain in the left arm of a coronary artery bypass graft patient using crutches: Coronary subclavian steal syndrome - a case report. Int J Angiol 2010;19:e41-e42.

Spacek M, Adla T, Veselka J. Long-term positive remodeling of the right coronary artery after re-implantation from the pulmonary artery to the ascending aorta. Int J Angiol 2011;20(2):117-120.

Spacek M, Zemanek D, Veselka J. Arteria Lusoria and Superdominant Right Coronary Artery: Two Rare Arterial Anomalies Diagnosed during Transradial Coronary Catheterization. Int J Angiol 2016;25:e106-e107.

Spacek M, Nykl R, Precek J, Taborsky M. Plicni embolie. PostgradMed 2018; In press.

14. PŘÍLOHY

V příloze jsou uvedeny původní rukopisy publikované v zahraničních vědeckých časopisech s impakt faktorem:

Spacek M, Stechovsky C, Horvath M, Hajek P, Zimolova P, Veselka J. Evaluation of cerebrovascular reserve in patients undergoing carotid artery stenting and its usefulness in predicting significant hemodynamic changes during temporary carotid occlusion. *Physical Res* 2016;65(1):71-9.

(IF: 1,461)

Stechovsky C, Hajek P, Horvath M, **Spacek M**, Veselka J. Near-infrared spectroscopy combined with intravascular ultrasound in carotid arteries. *Int J Cardiovascular Imaging* 2016;32(1):181-8.

(IF: 1,896)